

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 29 сентября 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials
are those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on September 29, 2023.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденлас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

VI. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

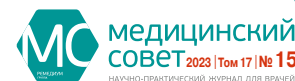
N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)



Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Воронов Д.А., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*восстановительная медицина*)

Долгушина Н.В., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Драпкина Ю.С., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Козаченко А.В., д.м.н., профессор РАН, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Назарова Н.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Приходько А.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Сыркашева А.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Тетрушвили Н.К., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Юренева С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)



Editorial board of the issue «Obstetrics and Gynecology»

Apolikina I.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Ashrafyan L.A., Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Voronov D.A., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Goncharova O.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Restorative medicine*)

Dolgushina N.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Drapkina Yu.S., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Durinyan E.R., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Kozachenko A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Nazarova N.M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prilepskaya V.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prikhod'ko A.M., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Serov V.N., Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Smetnik A.A., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Syrkasheva A.G., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Tetrushvili N.K., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khashukoeva A.Z., Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khilkevich E.G., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Yureneva S.V., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)



Содержание

Новости. Открытия и события 8

Репродуктивное здоровье и ВРТ

- Апресян С.В., Маркаров А.Э., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А.,
Маркова Э.А., Слюсарева О.А.
Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения 12
- Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Татаурова П.Д., Калинина Е.А.
Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами
вспомогательных репродуктивных технологий 27
- Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Кантин О.М., Корсунская И.М.
Насущный вопрос женского интимного ухода 39
- Карахалис Л.Ю., Петренко В.С., Петренко С.И.
Изучение роли различных методов диагностики у пациенток с доброкачественными и неопластическими
заболеваниями шейки матки 45
- Соловьева А.В., Ермоленко К.С., Кулумбегова Л.Т., Алейникова Е.Ю., Чегус Л.А.
Восполнение дефицита железа у женщин перед применением вспомогательных репродуктивных технологий 53
- Буралкина Н.А., Чекенева Н.А., Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Пилюгина Э.И.
Роль антимюллера гормона в контексте современных патогенетических подходов к терапии эндометриоза
(обзор литературы) 58
- Якушевская О.В., Юрова М.В., Межевитинова Е.А.
Терапия диеногестом: окно возможностей при эндометриозе 65
- Хашченко Е.П., Алексеева М.Н., Уварова Е.В., Сивирникова А.С., Сальникова С.А., Кюрдзиди С.О.
Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи
у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года 72

Инфекции

- Боровиков И.О., Куценко И.И., Боровикова О.И., Андреева А.А., Филиппова Л.А., Авакимян В.А., Никогда Ю.В.
Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза 83

Пре- и постменопауза

- Ших Е.В., Махова А.А.
Соединения природного происхождения в купировании симптомов и снижении рисков
перименопаузального периода 94
- Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В., Курмаев Д.П.
Оценка эффективности и безопасности применения различных нестероидных противовоспалительных
препаратов у женщин в постменопаузе с воспалительным фенотипом остеоартрита 104
- Аполихина И.А., Тарнаева Л.А.
Современные тенденции в профилактике и лечении генитоуринарного менопаузального синдрома 111
- Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Стеняев Е.Ю.
Менопауза и нарушения сна 119
- Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Бурденко М.В., Носова Л.А., Соловьева А.М., Лукьянова Е.А.
Менопаузальный переход. Можно ли отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии? 126
- Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Джеломанова Е.С., Резниченко Н.А., Прилуцкий А.С., Багрий А.Э.,
Трунова О.А., Прохоров Е.В.
Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов,
участвующих в костном ремоделировании 134

Content

News, discoveries and events 8

Reproductive health and ART

Apresyan S.V., Markarov A.E., Dobrokhotova J.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Markova E.A., Slyusareva O.A. Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment	12
Drapkina Ju.S., Makarova N.P., Tataurova P.D., Kalinina E.A. Deep machine learning applied to support clinical decision-making in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies	27
Dvoriankova E.V., Sakaniya L.R., Kantin O.M., Korsunskaya I.M. Vital issue of intimate care for women	39
Karakhalis L.Yu., Petrenko V.S., Petrenko S.I. Study of the role of various diagnostic methods in patients with benign and neoplastic cervical diseases	45
Solovyeva A.V., Ermolenko K.S., Kulumbegova L.T., Aleynikova E.Yu., Chegus L.A. Replenishment of iron deficiency in women before the use of assisted reproductive technologies.	53
Buralkina N.A., Chekeneva N.A., Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Pilyugina E.I. The role of anti-Mullerian hormone in the context of modern pathogenetic approaches to the treatment of endometriosis (literature review)	58
Yakushevskaya O.V., Iurova M.V., Mezhevitina E.A. Dienogest therapy: a window of opportunity for endometriosis.	65
Khashchenko E.P., Alekseeva M.N., Uvarova E.V., Sivirnova A.S., Salnikova I.A., Kyurdzidi S.O. Indicators of quality of life, anxiety-depressive symptoms and severity of dysmenorrhea in adolescent girls with peritoneal endometriosis during conservative therapy for a year	72

Infections

Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Borovikova O.I., Andreeva A.A., Filippova L.A., Avakimyan V.A., Nikogda Ju.V. Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis	83
--	----

Pre- and postmenopausal

Shikh E.V., Makhova A.A. Naturally occurring compounds in relieving symptoms and reducing perimenopausal risks	94
Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V., Kurmayev D.P. Evaluation of the efficacy and safety of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in postmenopausal women with an inflammatory phenotype of osteoarthritis	104
Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A. Current trends in the prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome	111
Stenyaeva N.N., Khritinin D.F., Stenyaev E.Yu. Menopause and sleep disturbances	119
Khashukoeva A.Z., Markova E.A., Burdenko M.V., Nosova L.A., Solovyova A.M., Lukyanova E.A. Menopausal transition. Is it possible to delay the prescription of menopausal hormone therapy?	126
Maylyan E.A., Lesnichenko D.A., Dzhelomanova E.S., Reznichenko N.A., Prilutskii A.S., Bagriy A.E., Trunova O.A., Prokhorov E.V. The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling.	134

Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения

С.В. Апресян¹, А.Э. Маркаров², Ю.Э. Доброхотова³, С.А. Хлынова³, В.И. Димитрова², С.А. Папоян^{2,3}, Э.А. Маркова³,
О.А. Слюсарева^{2✉}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только его высокой распространенностью, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза (60%), а также нарушением качества жизни женщины.

Цель. Оптимизировать терапию после хирургического лечения эндометриоза и минимизировать возможность рецидивов заболевания.

Материалы и методы. В когортное проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева, были включены 80 пациенток репродуктивного возраста, перенесшие органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза. Диенгест (препарат Зафрилл) назначался 65 пациенткам в дозе 2 мг/сут (1 таблетка) со 2-го дня после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 6 мес. с учетом противопоказаний к его применению, 15 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Результаты. Результаты исследования показали, что после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначения супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес. происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ($p < 0,05$), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника EHP-30. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Зафрилл с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности с целью снижения болевого синдрома, интенсивности менструальных выделений, предотвращения рецидивов заболевания на основании 24 мес. наблюдения.

Заключение. Комплексный подход к лечению наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза, включающий хирургическое лечение и супрессивную терапию препаратом Зафрилл, позволил реализовать репродуктивную функцию 48% пациенток. Прием диенгеста в течение 24 нед. обеспечивал эффективное купирование болевого синдрома, позволил облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и реализовать репродуктивные планы.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, эндометриозидные кисты яичников, аденомиоз, диенгест, супрессивная терапия

Для цитирования: Апресян СВ, Маркаров АЭ, Доброхотова ЮЭ, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Папоян СА, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения. *Медицинский совет.* 2023;17(15):12–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-341>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment

Sergey V. Apresyan¹, Arnold E. Markarov², Julia E. Dobrokhotova³, Svetlana A. Khlynova³, Valentina I. Dimitrova²,
Simon A. Papoyan^{2,3}, Eleonora A. Markova³, Olga A. Slyusareva^{2✉}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of studying the mechanisms underlying the development of adenomyosis is determined not only by its high prevalence reaching 40% among reproductive aged women, but also by its association with unexplained infertility (60%), as well as woman's quality of life impairment.

Aim. To enhance efficiency of therapy after surgical treatment of endometriosis and minimize the risk of disease recurrence.

Materials and methods. In a cohort prospective comparative study conducted on the basis of the gynecological department of the Inozemtsev City Clinical Hospital, 80 patients of reproductive age who underwent organ-preserving treatment for external genital endometriosis and nodular adenomyosis were included. Dienogest (Zafrilla) was prescribed to 65 patients at a dose of 2 mg/day (1 tablet) from day 2 after surgical treatment continuously for 6 months, taking into account contraindications to its use, 15 patients refused to take the drug in the postoperative period, and made up the control group.

Results. The results of the study showed that after surgical treatment of external genital endometriosis and the nodular form of adenomyosis and the appointment of suppressive therapy with Zafrilla, after 3 months, the intensity of the pain syndrome was transformed according to the VAS, NRS, B&B scales by one step, and after 6 months it decreased to a slight ($p < 0.05$), which contributed to the improvement of the quality of life of patients based on the EHP-30 questionnaire. The long-term results of the study allow us to recommend the drug Zafrilla, with high compliance, good tolerance, a favorable safety profile, in order to reduce pain, the intensity of menstrual flow, and prevent recurrence of the disease based on 24 months of observation.

Conclusion. An integrated approach to the treatment of external genital endometriosis and nodular adenomyosis, including surgical treatment and suppressive therapy with Zafrilla, made it possible to realize reproductive function in 48% of patients. Taking dienogest for 24 weeks provided effective relief of pain, alleviated the symptoms of the disease, as well as improved the quality of life and realized reproductive plans.

Keywords: external genital endometriosis, endometrioid ovarian cysts, adenomyosis, dienogest, suppressive therapy

For citation: Apresyan SV, Markarov AE, Dobrokhotova JE, Khlynova SA, Dimitrova VI, Papoyan SA, Markova EA, Slyusareva OA. Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):12–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-341>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество их жизни [1–4]. Эндометриоз представляет собой социально значимую проблему, что обусловлено его высокой распространенностью среди молодых женщин, резким снижением качества жизни пациенток, высокой себестоимостью лечения и реабилитации, особенно при поздней постановке диагноза [5, 6]. Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза (60%), а также нарушением качества жизни женщины, придающим обсуждаемой проблеме не только медицинскую, но и социальную значимость [7–10]. Клинически поверхностный тазовый эндометриоз ассоциирован с умеренной болью, эндометриомы – с выраженной болью и глубокий инфильтративный эндометриоз – с ярко выраженной болью. Однако некоторые из женщин с этими заболеваниями (около 50, 25 и 5% соответственно) не испытывают боли. Эндометриоз связан с бесплодием, но неясно, вызывает ли он непосредственно бесплодие, за исключением случаев эндометриом с выраженным спаечным процессом [11]. Удельная частота эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [12]. Некоторые авторы считают, что ретроцервикальный эндометриоз является особой разновидностью заболевания, более схожей с аденомиозом [13].

При обследовании пациенток с подозрением на аденомиоз чаще всего встречается его диффузная

форма (80%) и гораздо реже – диффузно-узловая (10%). Использование эхографии позволяет установить диффузный аденомиоз I степени распространенности в 88,5% случаев, II степени – в 90%, III степени – в 96,2%, а очаговую или узловую формы – в 89,5–93,3% [14]. Аденомиоз в 80% случаев сочетается с наружным генитальным эндометриозом, причем узловатая форма – достоверно чаще, чем диффузная, что требует особого внимания при рассмотрении различных аспектов ведения пациенток, целостного подхода к лечению и комплексного решения проблемы. При узловатой форме по сравнению с диффузной достоверно чаще отмечено наличие болевого синдрома, преобладание случаев первичного и вторичного бесплодия, также отмечаются обильные менструации, приводящие к анемии [15]. Частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15–60%. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием неизвестна.

На сегодняшний день большинство женщин ставят на первое место другие сферы своей жизни, нежели семью и рождение детей. Средний возраст рождения первенца значительно сместился – с 25 до 30 лет. Ученые дали этому феномену название «эколого-репродуктивный диссонанс». По мнению многих авторов, именно эта причина имеет большое значение в развитии эндометриозной болезни [16]. Течение аденомиоза может быть бессимптомным, и он может быть обнаружен случайно – по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или в биопсийном материале [17, 18]. Причиной невозможности зачатия является наличие спаечного процесса в области маточных труб, выраженное воспаление миометрия, его нарушенная структура, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Сопутствующий гипертонус матки повышает риск самопроизвольного прерывания беременности даже в случае успешного зачатия. Новые методы визуализации (УЗИ, магнитно-резонансная

томография (МРТ)) позволяют диагностировать аденомиоз на ранних стадиях, что дает возможность проведения индивидуализированной своевременной коррекции репродуктивной функции. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [19, 20].

Течение эндометриоза очень вариабельно и трудно предсказуемо для каждой пациентки, однако у большинства эндометриоз стабильно прогрессирует с течением времени, что при отсутствии эффективного лечения сопровождается ухудшением симптомов [21]. Пациентки с эндометриозом и выраженным болевым синдромом обычно нуждаются в длительном лечении, которое позволяет уменьшить выраженность боли и поддерживать приемлемое качество жизни в долгосрочной перспективе [22].

Долгое время в практике специалистов нашей страны и за рубежом в качестве единственного метода лечения генитального эндометриоза была рекомендована операция. Однако несмотря на все преимущества, у этого метода есть и ряд недостатков. Так, в течение 5 лет после операции почти у 10% пациенток выявляют новые очаги заболевания [23], а повторное вмешательство сопряжено с возникновением послеоперационных спаек, снижением овариального резерва (при удалении эндометриомы) и, как следствие, ограничением вероятности зачатия.

Ведение пациенток с эндометриозом является предметом пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии. При выборе тактики ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [3, 23]. Вопросы лечения пациенток с эндометриозом охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие [3].

Лапароскопия с гистологической верификацией диагноза была и остается стандартом диагностики эндометриоза, в особенности при несовпадении клинической симптоматики и данных неинвазивной оценки [24]. Лапароскопия проводится только женщинам с болями или бесплодием. У отдельных женщин трудно установить причинно-следственную связь между эндометриозом и болью или бесплодием, поскольку только половина поверхностных поражений болезненны, учитывая также многие другие причины тазовых болей или бесплодия [24]. Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом – купирование характерных симптомов (боль, меноррагия, метроррагия, анемия). Большинство пациенток с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии многие женщины решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия). Однако поскольку в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, нередко необходимо применение органосохраняющих методов лечения [10].

В действующих мировых и отечественных клинических рекомендациях регламентировано хирургическое

удаление эндометриоидных очагов, неспецифические обезболивающие средства и гормональная терапия [25, 26]. Лечение должно основываться на доказательствах, но клиническая оценка может варьировать в зависимости от понимания патофизиологии [27–29]. Медикаментозная терапия предлагается для купирования боли, предотвращения новых поражений или рецидивов, назначается в качестве самостоятельного лечения либо как второй этап после хирургического лечения¹ [30]. Хирургическое вмешательство (обычно лапароскопическое) у многих пациенток позволяет преодолеть болевой синдром, но эндометриоидные гетеротопии часто рецидивируют (до 40–50% в течение 5 лет) [25, 26]. Известно, что рецидивы эндометриоза после хирургического вмешательства происходят примерно у 50% пациенток в течение 5 лет при отсутствии послеоперационного супрессивного лечения [24, 29].

Выбор хирургического метода лечения узловой формы аденомиоза продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине. В связи с этим медицинское сообщество все больше внимания уделяет возможностям органосохраняющих технологий, в том числе включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения, не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного качества жизни [10, 18]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономическим уровнем развития, у женщин сформировалась потребность в реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте.

Тактика хирургического лечения больных аденомиозом зависит от его степени распространения и формы (диффузная или узловая), а также от репродуктивных планов пациентки и ее желания сохранить матку. При аденомиозе эндометриоидная инфильтрация может распространяться на незначительную или существенную часть миометрия, однако отграничить здоровую ткань от измененной бывает весьма проблематично в связи с отсутствием четкой демаркационной линии. Это неизбежно приводит к удалению в ходе операции и здоровой ткани во избежание рецидива заболевания². При узловых формах аденомиоза органосохраняющее хирургическое лечение служит методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки. Операция при узловом аденомиозе относится к технически сложным вмешательствам, поскольку отсутствие капсулы и четких границ, отделяющих узел от миометрия, а также выделение самого узла сопряжено с трудностями. Усложняет ситуацию ригидность стенки матки вследствие воспалительного процесса, в результате чего при ушивании маточной стенки сопоставить раневую поверхность становится гораздо труднее в связи с высоким риском

¹ ESHRE Guideline Endometriosis. Available at: <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>.

² Пучков К. Аденомиоз матки – причины, симптомы и современные методы лечения.

Режим доступа: <https://www.puchkovk.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lecheniya/>.

развития интраоперационного кровотечения в органе с развитой системой кровоснабжения [30–38].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции (выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции), так и окклюдизирующие сосудистые техники (временная окклюзия маточных артерий с помощью атравматических клипс, после наложения которых кровоснабжение матки временно приостанавливается, зона операции при этом остается сухой вследствие отсутствия кровотечения и граница узла и слои матки хорошо просматриваются, отсутствует риск случайного вскрытия полости матки, нет необходимости использования коагуляции) [31]: временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА)³ [39].

Удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или неудобном расположении узлов аденомиоза. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики временной окклюзии ВПА⁴ и временной баллонной окклюзии ВПА (патент РФ на изобретение №2661701) [39], так как они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания пациентов в стационаре, уменьшить общую длительность операции [30, 39].

Показания для радикальной операции при аденомиозе:

- отсутствие эффекта от гормональной терапии (длительные кровотечения, сопровождающиеся анемией, выраженный болевой синдром, в том числе диспареуния);
- диффузная форма аденомиоза, сочетание с другими патологическими процессами в матке (миома матки, патология эндометрия или шейки матки и др.) и при реализованной репродуктивной функции [18].

Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема до- и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий [32–38]. Однако если пациентка выбирает органосохраняющее хирургическое лечение, она должна быть информирована не только о возможном рецидивировании заболевания, но и о возможных хирургических рисках и неясных последствиях в отношении фертильности, поскольку функциональное состояние матки и фертильность после такой операции невозможно точно спрогнозировать. Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности,

поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны и частота рецидивов составляет около 15–21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает 50–55% [30, 38]. Необходимо делать выбор оперативного лечения в нужное время и в полном объеме, желательно однократно в течение жизни. Кроме того, крайне важен выбор препарата для послеоперационной терапии, ее достаточная длительность с точки зрения предупреждения рецидивов эндометриоза [24, 30].

В послеоперационном периоде необходимо проведение супрессивной терапии, поскольку хирургическое удаление узлов аденомиоза не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива заболевания. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблема не только эффективности органосохраняющего хирургического лечения узловой формы аденомиоза, но и назначения супрессивной медикаментозной терапии [37].

Только 24% женщин в России в настоящее время принимают гормональную терапию при эндометриозе из числа тех, кому она показана [24]. Крайне важно своевременно поставить диагноз и назначить правильное лечение, проинформировать женщину о том, что эндометриоз – хроническое заболевание, которое требует длительной терапии и наблюдения в динамике, объяснить пациентке возможные осложнения вследствие операции, отсутствия лечения после операции либо самостоятельной отмены назначенных препаратов и т. д. Информирование пациентки о возможных побочных явлениях гормональной терапии и пути решения этих проблем позволит снизить риск преждевременной отмены препаратов и последующих рецидивов эндометриоза. В связи с этим поиск новых патогенетически обоснованных лекарственных средств остается чрезвычайно актуальным. Также крайне важно уделять внимание профилактике рецидивирования эндометриоза после хирургического лечения, ориентируя пациентку на длительную терапию. Такой подход создаст условия для однократного проведения хирургического этапа лечения эндометриоза с разработкой долгосрочного плана ведения пациенток.

Спорными и дискуссионными моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможностью использования их в молодом возрасте. При выборе препарата необходимо иметь в виду его эффективность, безопасность и переносимость. В последнее время появилось большое количество исследований, свидетельствующих о лучшей эффективности прогестагенов с целью долгосрочной терапии эндометриоза. К настоящему моменту диенгест показал себя как высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания [3, 40–44]. Значительное количество экспериментальных и клинических исследований подтвердили

³ Пучков К. Аденомиоз матки – причины, симптомы и современные методы лечения. Режим доступа: <https://www.puchkovk.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lechenia/>.

⁴ Там же.

благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость диеногеста в дозе 2 мг, что позволяет рекомендовать его с целью долгосрочной терапии эндометриоза. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания. В конце 2019 г. Росздравнадзор зарегистрировал дженерик диеногеста – новый препарат Зафрилл, содержащий 2 мг действующего вещества. В соответствии с Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» он успешно прошел регламентированные исследования на биоэквивалентность, что позволило рекомендовать его для лечения эндометриоза [26, 44].

Принимая во внимание хронический характер заболевания, на сегодняшний день важным является применение эффективных лекарственных средств с минимальным количеством побочных эффектов, которые позволят купировать болевой синдром, снизить частоту повторных оперативных вмешательств и рецидивов эндометриоза.

Цель исследования – улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения эндометриоза и возможность предотвращения рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева (Москва). В когортное проспективное сравнительное исследование были включены 80 женщин, перенесшие органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза с 1 января 2020 по 31 декабря 2022 г. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения:

- возраст 22–45 лет, средний – $32 \pm 4,1$ года;
- подтвержденный при лапароскопии и морфологическом исследовании диагноз «наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз, узловатая форма»;
- отсутствие противопоказаний к гормонотерапии;
- информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст старше 45 лет;

- аллергические реакции на диеногест;
- варикозное расширение вен малого таза;
- нарушение гемокоагуляции;
- сочетание гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, для которых характерна тазовая боль;
- злокачественные новообразования;
- отягощенный соматический анамнез;
- заболевания печени;
- отказ от участия в исследовании.

В зависимости от формы эндометриоза (наружный генитальный эндометриоз или аденомиоз) и хирургического органосохраняющего лечения пациентки были разделены на 4 подгруппы. Контрольные подгруппы (1 и 3) составили пациентки, перенесшие оперативное лечение, но отказавшиеся от приема препарата диеногест (табл. 1).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании:

- критерии включения/исключения;
- антропометрические данные;
- факт курения и употребления алкоголя;
- жалобы;
- анамнез;
- сопутствующие заболевания;
- общий осмотр, термометрия;
- гинекологический статус;
- УЗИ с доплерометрией;
- МРТ органов малого таза;
- общеклинические лабораторные исследования;
- вид органосохраняющего оперативного лечения.

Клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Оценку соматического статуса проводили с использованием визуальных и физикальных методов.

Выраженность болевого синдрома оценивали:

- по визуальной аналоговой шкале (Visual Analog Scale – VAS);
- цифровой рейтинговой шкале (Numerical rating scale – NRS);
- шкале Бибероглу – Бермана (Biber-oglu and Behrman Scale, B&B).

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Study design

Группа 1. После лапароскопической овариальной цистэктомии и удаления очагов наружного генитального эндометриоза		Группа 2. После лапароскопического удаления узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий или временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий	
Подгруппа 1 (контроль 1). Без терапии препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 2. Терапия препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 3 (контроль 2). Без терапии препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 4. Терапия препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде
n = 10	n = 45	n = 5	n = 20
Период наблюдения – 3, 6, 12, 24 месяцев			

VAS – шкала для количественной оценки диспареунии, дисменореи и хронической тазовой боли. Пациентка сама определяла выраженность болевых ощущений, используя графическое изображение шкалы длиной 10 см на бумажном носителе (цена деления соответствует 1 баллу). Пациентки отмечали точку на этой линии: ее начало (нулевая точка) соответствовало отсутствию боли, диапазон от 1 до 4 см (1–4 балла) отражал незначительные болевые ощущения, 5–7 см – умеренные, 8–10 см – сильные.

NRS – шкала для оценки интенсивности боли в баллах (от 0 до 10), представляющая собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с левой стороны которой находилась точка отсчета (боль отсутствовала – 0 баллов), а с правой – конечная точка (нестерпимая боль – 10 баллов).

По шкале B&B результаты оценивали по общей сумме баллов, определяемых самими пациентками, оценивающими болевые ощущения, вызванные эндометриозом, а также результаты гинекологического исследования, при котором врач определял болезненность и статическую гипералгезию по степени тяжести: 1–2 балла – легкая; 3–5 баллов – средняя; 6–10 баллов – тяжелая; 11–15 баллов – очень тяжелая.

Качество жизни пациенток оценивали при помощи опросника EHP-30 (Endometriosis Health Profile – 30) – 30 вопросов, позволяющих оценить болевой синдром, жизненную активность, эмоциональную составляющую, социальное функционирование, самооценку. Для сравнения результатов опросов до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем меньше их было, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.

Оценку комплаентности проводили по клинико-психологической тестовой методике – шкале Мориски – Грина (Morisky – Green Scale). Комплаентными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточной приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Клиническое лабораторное обследование включало:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимию крови;
- коагулограмму;
- определение группы крови, резус-фактора;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией. Объем матки вычисляли по формуле:

$$V_{\text{матки}} = L \times W \times H \times 0,523,$$

где $V_{\text{матки}}$ – объем матки (см^3), L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина (все в см), 0,523 – постоянный коэффициент. Также проводилось MPT органов малого таза.

Материал для *морфологического исследования* до операции забирался во время инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия и гистероскопии).

В первую группу были включены 55 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза, эндометриoidных кист

яичников II и III стадии в объеме овариальной цистэктомии и удаления очагов наружного генитального эндометриоза.

Во вторую группу были включены 25 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза. В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза пациенткам было проведено хирургическое вмешательство (удаление всех узлов аденомиоза): 15 пациенткам (3 – контрольной и 12 – четвертой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были более 4,0, но менее 6,0 см, проведено удаление лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам (2 – контрольной и 8 – четвертой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза составили 6,0 см и более, – удаление лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА по специальной методике (патент РФ на изобретение №2661701) [39]. Послеоперационный материал отправлялся на гистологическое исследование, где подтверждался факт наличия эндометриоза.

Диеногест (препарат Зафрилл, «Гедеон Рихтер») назначен 65 пациенткам в дозе 2 мг/сут (1 таблетка) со 2-го дня после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 6 мес. с учетом противопоказаний к его применению, 15 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Основными параметрами эффективности применения диеногеста считали изменения интенсивности болевого синдрома по VAS, NRS и шкале B&B, размеров матки, улучшения качества жизни при помощи опросника EHP-30, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12 мес. после лечения в виде возникновения рецидивов заболевания. Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток в виде наступления беременности в течение года после операции и лечения диеногестом и ее исход. Оценку переносимости препаратов пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения и оценку комплаентности по клинико-психологической тестовой методике – шкале Мориски – Грина.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12.0, IBM SPSS Statistics. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания. Возраст обследуемых женщин был от 22 до 45 лет, в среднем $32 \pm 4,1$ года. При анализе медико-социальных характеристик групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела,

длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (табл. 2).

При сборе анамнеза у 100% пациенток был в разной степени выражен болевой синдром при оценке по шкалам VAS, NRS, B&B, у 63% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений и у 63% эти жалобы сочетались. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по шкалам VAS, NRS, B&B (табл. 3).

При оценке интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B установлено, что болевой синдром был сильнее выражен у пациенток второй и четвертой подгруппы ($p < 0,05$). Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 9 лет. Гинекологический анамнез был отягощен у 20 женщин, из них у 8 отмечались

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп, n (%)

● **Table 2.** Medical and social characteristics of female patients in the comparator groups, n (%)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	Под-группа 1	Под-группа 2	Под-группа 3	Под-группа 4
Возраст, $M \pm m$, годы	$31 \pm 3,8$	$26 \pm 2,4$	$30 \pm 3,2$	$34 \pm 5,4$
Индекс массы тела, $M \pm m$, кг/м ²	$26 \pm 2,2$	$23 \pm 1,1$	$25 \pm 2,8$	$24 \pm 3,4$
Менархе, $M \pm m$, годы	$13 \pm 2,2$	$12 \pm 1,2$	$14 \pm 1,8$	$13 \pm 2,6$
Возраст начала половой жизни, $M \pm m$, годы	$17 \pm 2,4$	$16 \pm 2,3$	$19 \pm 1,2$	$18 \pm 3,2$
Менструальная функция: • не нарушена; • нарушена	7 (70,0) 3 (30,0)	27 (60,0) 18 (40,0)	1 (20,0) 4 (80,0)	– 20 (100)*
Болевой синдром. VAS: • слабая; • умеренная; • сильная. NRS: • слабая; • умеренная; • сильная. B&B: • легкая; • средняя; • тяжелая; • очень тяжелая	10 (100) – 4 (40,0) 6 (60,0) – 4 (40,0) 6 (60,0) – 3 (30,0) 4 (40,0) 3 (30,0)	45 (100) – 13 (28,9)* 32 (71,1)* – 13 (28,9)* 32 (71,1)* – 13 (28,9) 22 (48,9) 10 (22,2)	5 (100) – 3 (60,0) 2 (40,0) – 3 (60,0) 2 (40,0) – 2 (40,0) 2 (40,0) 1 (20,0)	20 (100) – 13 (65,0) 7 (35,0) – 13 (65,0) 7 (35,0) – 10 (50,0)* 7 (35,0) 3 (15,0)
Длительность заболевания, $M \pm m$, годы	$4,8 \pm 2,5$	$4,0 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,6$	$5,4 \pm 3,6$
Беременность и ее исходы: • роды; • искусственные аборты; • выкидыш; • внематочная беременность	2 (20,0) 2 (20,0) 1 (10,0) 2 (20,0)	9 (20,0) 9 (20,0) 5 (11,1) 6 (13,3)	2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0) 1 (20,0)	7 (35,0) 3 (15,0) 3 (15,0) 2 (10,0)
Сопутствующие гинекологические заболевания	2 (20,0)	9 (20,0)	2 (40,0)	7 (35,0)
Бесплодие: • первичное; • вторичное	6 (60,0) 4 (40,0)	21 (46,7) 15 (33,3)	1 (20,0) 3 (60,0)	3 (15,0) 13 (65,0)*
Соматические заболевания	5 (50,0)	20 (44,4)	5 (100,0)	20 (100,0)

* $p < 0,05$, достоверное отличие от группы контроля.

заболевания шейки матки и у 12 – перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза. Соматический анамнез был отягощен у 50 пациенток: у 35 выявлена постгеморрагическая анемия, у 5 – ожирение, у 10 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 6 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови у пациенток первой группы уровень гемоглобина составил от 100 до 110 г/л (в среднем $105,6 \pm 4,4$ г/л); второй группы – от 86 до 110 г/л (в среднем $99,4 \pm 9,6$ г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов было в пределах нормы. В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла у пациенток первой и второй группы патологии эндометрия не выявлено. У пациенток первой группы при УЗИ органов малого таза диагностированы эндометриозные кисты яичников. В первой подгруппе у 6 (60,0%) пациенток диагностировано одностороннее поражение яичников, диаметр эндометриозных кист $7,0 \pm 1,8$ см, у 4 (40,0%) – двустороннее поражение, диаметр эндометриозных кист $6,5 \pm 1,5$ см. Во второй подгруппе у 23 (51,1%) – одностороннее поражение яичников, диаметр эндометриозной кисты $8,0 \pm 2,8$ см, у 22 (48,9%) – двустороннее поражение, диаметр кист $7,2 \pm 1,4$ см.

У пациенток второй группы при УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 8 до 16 нед. (среднее $11 \pm 3,1$), объем матки – от 470,7 до 1757,3 см³ (средний $839,6 \pm 83,8$ см³), количество узлов – от 1 до 3 ($1,5 \pm 0,5$), наибольший линейный размер узлов аденомиоза – от 4 до 10 см ($5,8 \pm 1,4$) (табл. 4).

В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза, заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 25 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство: 15 пациенткам (3 – контрольной и 12 – первой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были более 4,0, но менее 6,0 см, проведено удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам (2 – контрольной и 8 – второй подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были 6,0 см и более – удаление узлов

● **Таблица 3.** Интенсивность болевого синдрома в сравниваемых группах до лечения, $M \pm m$

● **Table 3.** Pain intensity in the comparator groups before treatment, $M \pm m$

Шкала	Группа 1		Группа 2	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
VAS, дисменорея, см	$53,07 \pm 4,4$	$63,60 \pm 4,4^*$	$66,60 \pm 5,4$	$80,60 \pm 6,4^*$
VAS, диспареуния, см	$48,07 \pm 3,2$	$58,30 \pm 7,5^*$	$54,50 \pm 3,5$	$74,60 \pm 5,4^*$
VAS, хроническая тазовая боль, см	$57,40 \pm 4,6$	$60,50 \pm 5,8^*$	$58,30 \pm 4,6$	$76,90 \pm 4,8^*$
NRS, баллы	$5,46 \pm 0,7$	$5,80 \pm 1,4^*$	$5,50 \pm 1,7$	$7,98 \pm 0,7^*$
B&B, баллы	$5,08 \pm 0,8$	$6,00 \pm 0,9^*$	$5,80 \pm 1,8$	$8,00 \pm 0,8^*$

* $p < 0,05$, достоверное отличие от группы контроля.

● **Таблица 4.** Исходные ультразвуковые характеристики матки и узлов аденомиоза у пациенток второй группы

● **Table 4.** Baseline ultrasound characteristics of the uterus and adenomyosis nodes in female patients of the second group

Параметр	Подгруппа 3		Подгруппа 4	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	11,0	8,8–13,2	12,6	11,35–13,85
Объем матки, см ³	656,5	243,9–1069,1	979,75	769,25–1200,2
Количество узлов аденомиоза	1,8	0,76–2,83	1,8	1,08–2,52
Наибольший линейный размер узла аденомиоза, см	5,0	2,8–7,6	6,5	5,4–7,6

Примечание. М – среднее арифметическое; ДИ – доверительный интервал.

аденомиоза лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА. Баллонная окклюзия ВПА составила $80 \pm 20,8$ мин. При лапароскопическом вмешательстве у 25 (100%) пациенток независимо от группы диагностирован наружный генитальный эндометриоз различной стадии.

Со 2-го дня после хирургического органосохраняющего лечения 65 пациенткам назначен прием препарата диеногест Зафрилл в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес.

У пациенток первой подгруппы через 3 мес. после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза отмечалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома на 30% (по шкале VAS, дисменорея) с умеренного до слабого и через 6 мес. после оперативного лечения – на 50% ($p < 0,05$). По другим шкалам (VAS, диспареуния; VAS, хроническая тазовая

боль (ХТБ); NRS; B&B) через 3 мес. после оперативного лечения происходило незначительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, достоверные изменения происходили спустя 6 мес.

У пациенток второй подгруппы через 3 мес. после комплексного лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома по всем шкалам (VAS, дисменорея; VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; B&B). При этом болевой синдром уменьшился до незначительного уже через 3 мес. после начала проведенного лечения. Спустя 6 мес. пациентки практически не замечали наличие незначительной боли.

В третьей подгруппе через 3 мес. после удаления узлов аденомиоза у 3 пациенток с временной окклюзией маточных артерий и у 2 пациенток с временной баллонной окклюзией ВПА отмечалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома в 2 раза (по шкале VAS, дисменорея) с умеренного до слабого, причем данные значения оставались и через 6 мес. после оперативного лечения ($p < 0,05$). По другим шкалам (VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; B&B) через 3 мес. после оперативного лечения происходило незначительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, которое сохранялось спустя 6 мес., что свидетельствовало о том, что удаление узла аденомиоза в первую очередь способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома во время менструации.

У пациенток четвертой подгруппы через 3 мес. после комплексного лечения происходила трансформация интенсивности болевого синдрома из сильного в умеренный по шкалам VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; B&B, а по шкале VAS, дисменорея – из сильного в слабый. Через 6 мес. после комплексного лечения происходило дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома до незначительного по всем шкалам (табл. 5).

● **Таблица 5.** Динамика интенсивности болевого синдрома после лечения в сравниваемых группах, М $\pm$ m

● **Table 5.** Changes in pain intensity after treatment in the comparator groups, М $\pm$ m

Группа	Подгруппа	Этап	Шкала				
			VAS, дисменорея, см	VAS, диспареуния, см	VAS, ХТБ, см	NRS, баллы	B&B, баллы
1	1	До лечения	53,07 $\pm$ 4,4	48,07 $\pm$ 3,2	57,4 $\pm$ 4,6	5,46 $\pm$ 0,7	5,08 $\pm$ 0,8
		Через 3 месяца	38,29 $\pm$ 3,2**	30,18 $\pm$ 2,2	48,9 $\pm$ 4,5	4,6 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 1,6**
		Через 6 месяцев	30,6 $\pm$ 2,4**	29,6 $\pm$ 2,4**	46,6 $\pm$ 4,8	4,0 $\pm$ 1,1**	3,8 $\pm$ 1,5**
	2	До лечения	63,6 $\pm$ 4,4	58,3 $\pm$ 7,5	60,5 $\pm$ 5,8	5,8 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 0,9
		Через 3 месяца	29,6 $\pm$ 5,4***	19,6 $\pm$ 3,2***	21,4 $\pm$ 2,4***	2,7 $\pm$ 0,7***	2,8 $\pm$ 0,6***
		Через 6 месяцев	8,5 $\pm$ 1,4***	6,69 $\pm$ 1,4*	8,2 $\pm$ 2,3***	0,9 $\pm$ 0,1***	0,5 $\pm$ 0,2***
2	3	До лечения	66,6 $\pm$ 5,4	54,5 $\pm$ 3,5	58,3 $\pm$ 4,6	5,5 $\pm$ 1,7	5,8 $\pm$ 1,8
		Через 3 месяца	37,4 $\pm$ 3,2**	41,1 $\pm$ 4,5**	44,2 $\pm$ 3,1	4,1 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 1,6**
		Через 6 месяцев	36,5 $\pm$ 3,2**	42,6 $\pm$ 5,8	42,1 $\pm$ 3,6**	4,0 $\pm$ 1,1**	4,0 $\pm$ 1,5**
	4	До лечения	80,6 $\pm$ 6,4	74,6 $\pm$ 5,4	76,9 $\pm$ 4,8	7,98 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 0,8
		Через 3 месяца	31,6 $\pm$ 5,4***	53,2 $\pm$ 6,5***	52,4 $\pm$ 6,4***	5,12 $\pm$ 1,4***	4,9 $\pm$ 0,9***
		Через 6 месяцев	11,3 $\pm$ 2,6***	22,6 $\pm$ 4,4***	29,6 $\pm$ 4,5***	2,1 $\pm$ 0,9*	2,6 $\pm$ 1,4***

Примечание. ХТБ – хроническая тазовая боль.

* $p < 0,05$, достоверное отличие от группы контроля. ** $p < 0,05$, достоверное отличие внутри группы.

В клиническом анализе крови у 25 пациенток второй группы выявлена постгеморрагическая анемия. У 20 пациенток после хирургического лечения с курсом терапии препаратом диеногест достоверно происходило более быстрое восстановление показателей гемоглобина спустя 3 и 6 мес. после лечения по сравнению с контрольной группой. Спустя 12 и 24 мес. после лечения различия носили недостоверный характер (табл. 6).

В исследование были включены пациентки с отсутствием заболеваний печени и показателями аминотрансфераз в пределах референсных значений. За время исследования не было выявлено отклонений показателей печеночных ферментов от референсных значений.

Исходно было отмечено, что пациентки чувствовали себя растерянными и расстроенными. При анализе качества жизни с помощью опросника ЕНР-30 после проведенного комплексного лечения пациентки второй и четвертой подгруппы отметили более выраженную положительную динамику по сравнению с первой и третьей подгруппой соответственно.

Побочные реакции на препарат диеногест были выявлены у 2 пациенток в виде тошноты в первые 3 дня приема первой упаковки препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось, все пациентки имели высокие баллы по шкале комплаентности и были удовлетворены терапией. Переносимость препарата хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказалась от приема препарата.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6, 12, 24 мес. после хирургического лечения и терапии препаратом диеногест не выявили рецидивов заболевания у 65 пациенток. У 2 (20%) пациенток первой подгруппы и 2 (40%) пациенток третьей подгруппы выявлен рецидив заболевания спустя 24 мес. после проведенного лечения. Рецидив заболевания оценивали при появлении новых очагов эндометриоза и поражения яичников в первой группе и узлов аденомиоза – во второй группе и возобновлении клинических симптомов в течение периода наблюдения.

В течение 24 мес. после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и супрессивной терапии препаратом диеногест 2 мг/сут в течение 6 мес.

● **Таблица 6.** Динамика показателей гемоглобина у пациенток второй группы с постгеморрагической анемией, $M \pm m$

● **Table 6.** Changes in hemoglobin levels in female patients of the second group with posthemorrhagic anemia, $M \pm m$

Этап	Подгруппа 3	Подгруппа 4
До лечения	94 ± 8,9	96 ± 9,6
Через 3 месяца	105 ± 6,9	114 ± 6,7*
Через 6 месяцев	110 ± 5,9	120 ± 6,5*
Через 12 месяцев	110 ± 8,6	123 ± 4,6
Через 24 месяца	108 ± 6,4	120 ± 3,5

* $p < 0,05$, достоверное отличие от группы контроля.

беременность наступила у 30 (66,7%), у 17 (56,7%) – самопроизвольно, у 13 (43,3%) – с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и закончилась родами у 26 (86,7%). У пациенток первой подгруппы без терапии диеногестом беременность наступила у 4 (40,0%) с одинаковой частотой самопроизвольно и с применением ВРТ и у 2 (50%) закончились родами. У 9 (45,0%) пациенток четвертой подгруппы в течение 24 мес. после комплексного лечения узловой формы аденомиоза беременность наступила у 2 самопроизвольно, у 7 – с применением ВРТ и закончилась родами у 6 (66,7%). У пациенток третьей подгруппы беременность наступила у 2 (40,0%) с применением ВРТ, но только лишь у 1 пациентки закончилась родами (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в том числе и с наружным генитальным эндометриозом и узловой формой аденомиоза.

Особое место среди всех его клинических форм занимают эндометриозные кисты яичников ввиду их самой частой встречаемости у молодых пациенток с генитальным эндометриозом (17–44%) [45], а также возможного гонадотоксического воздействия, что отрицательно сказывается на состоянии овариального резерва и последующей реализации репродуктивной функции [46].

Важной особенностью клинического течения эндометриоза яичников является его рецидивирующий характер, что создает предпосылки к повторным хирургическим вмешательствам и еще большему повреждению фолликулярного аппарата яичников [47]. По данным литературы, частота рецидивов эндометриозных кист яичников составляет 29–56% через 2 года и около 50% – через 5 лет после оперативного лечения [48, 49]. Столь выраженная вариабельность этого показателя может быть обусловлена как определением самого термина «рецидив» и стадией заболевания, так и квалификацией хирурга, видом и продолжительностью послеоперационной медикаментозной терапии или ее отсутствием.

● **Таблица 7.** Репродуктивная функция, n (%)

● **Table 7.** Reproductive function, n (%)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
Наступление беременности:				
• самопроизвольно;	4 (40,0)	30 (66,7)*	2 (40,0)	9 (45,0)*
• ВРТ	2 (50,0)	17 (56,7)	0 (0,0)	2 (22,2)
	2 (50,0)	13 (43,3)	2 (100,0)	7 (77,8)
Неразвивающаяся беременность, выкидыш	2 (50,0)	4 (13,3)	1 (50,0)	3 (33,3)
Роды	2 (50,0)	26 (86,7)*	1 (50,0)	6 (66,7)*

* $p < 0,05$, достоверное отличие от группы контроля.

Предпочтительным доступом при проведении хирургического лечения больных аденомиозом является лапароскопический. При органосохраняющем лечении выполняется лапароскопическое иссечение узлов. После хирургического органосохраняющего лечения необходимо проведение гормональной терапии, выбор которой определяется в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациенток [32, 38, 40, 43, 50, 51]. В исследовании Л.Ю. Карахалиса и др. установлено, что использование гестагенов для прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза более предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина (адгезивные молекулы) и снижением интенсивности по VAS проявлений альгоменореи и интенсивности диспареунии [52].

Факторы, определяющие трудности выбора метода лечения при эндометриозе, многочисленны, фармакотерапия требует персонализации, применяемые лекарственные средства характеризуются значимым числом ограничений и побочных эффектов. В связи с этим поиск новых патогенетически обоснованных лекарственных средств остается чрезвычайно актуальным. Также крайне важно уделять внимание профилактике рецидивирования эндометриоза после хирургического лечения, ориентируя пациентку на длительную терапию. Такой подход создаст условия для однократного проведения хирургического этапа лечения эндометриоза с разработкой долгосрочного плана ведения пациенток [29].

Отдаленные результаты исследования показали, что после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначения супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес. происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ($p < 0,05$), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника EHP-30. В 24-недельном проспективном сравнительном исследовании М.Р. Оразова и др. установлено, что спустя 3 и 6 мес. после приема препарата Зафрилл 2 мг/сут у пациенток с различной выраженностью болевого синдрома при хронической тазовой боли, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом, происходило статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по всем шкалам – VAS, NRS, B&B [26].

Диеногест – современный прогестаген для лечения эндометриоза, который обладает прогестероновой и минимальной андрогенной активностью. Диеногест в дозе 2 мг характеризуется приемлемым уровнем безопасности, не влияет на основные биохимические показатели (печеночные ферменты и липидный профиль), применение препарата в указанной дозировке не вызывает дефицита эстрогенов [50]. Происходит умеренное снижение эстрадиола и подавление овуляции с быстрым восстановлением овуляторных циклов после прекращения лечения [26]. Диеногест является эффективным средством терапии хронической тазовой боли; по некоторым данным, после отмены препарата эффект может сохраняться

до 24 нед. [53]. Показано, что послеоперационное применение диеногеста снижало риск рецидива эндометриом. В исследовании S.R. Lee et al. рецидивы на фоне длительности лечения диеногестом 48–72 нед. наблюдались в 1,8% случаев, тогда как снижение интенсивности болевого синдрома отмечено в 82% случаев [54]. Индивидуален и отбор пациенток для использования определенной медицинской стратегии, в том числе обусловленной репродуктивными планами женщины. Диеногест (препарат Зафрилл) занимает собственную нишу в терапии эндометриоз-ассоциированных тазовых болей и диспареунии. Его применяют для сокращения объема эндометриом и профилактики послеоперационных рецидивов таких кист. Это препарат выбора для пациенток, которые не планируют беременность в ближайшее время и ищут пути восстановления качества жизни путем уменьшения болевого синдрома и, следовательно, эмоционально-психологической напряженности [55].

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долговременного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [3, 26, 43, 56, 57]. В нашем исследовании в течение 24 мес. наблюдения рецидивы заболевания не были зарегистрированы.

Однозначного мнения в отношении механизмов рецидива эндометриодных кист яичников на сегодняшний момент не существует. Повторное возникновение эндометриомы после хирургического лечения может быть обусловлено пролиферацией *in situ* остаточных фрагментов, не полностью удаленных во время операции, ростом микроскопических эндометриодных гетеротопий, не идентифицированных хирургом-эндоскопистом, либо развитием очагов *de novo* [58]. Первую теорию подтверждает тот факт, что эндометриодные очаги, как правило, вновь образуются в области вмешательства на ранее оперированном яичнике [59]. В исследовании K. Nirgianakis et al. было показано, что 80,6% рецидивирующих эндометриом локализовались на одном и том же яичнике [60]. Однако сообщения о повторном возникновении эндометриом у пациенток с эндометриодными кистами яичников на контрлатеральном яичнике после односторонней сальпингофорэктомии свидетельствуют в пользу развития новых первичных очагов. Предметом острых научных дискуссий является эффективность лекарственной терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидивирования эндометриодных кист яичников. Безопасность и эффективность послеоперационной терапии диеногестом в дозе 2 мг в течение 12 мес. в отношении профилактики рецидива были доказаны в исследовании S.R. Lee et al. Кумулятивная частота рецидивов составила 1,8% в течение 41 мес. наблюдения [54], что значительно ниже показателей, полученных после терапии комбинированными оральными контрацептивами и использовании левоноргестрел-внутриматочной системы [61–63].

Наступление беременности у 39 (60,0%) пациенток, закончившееся своевременными родами у 32 (48,0%), свидетельствует о благоприятном влиянии препарата диеногеста на репродуктивный прогноз. Согласно исследованию К.М. Джамалутдиновой и др., в течение 12–15 мес. после проведенного органосохраняющего лечения беременность наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76: у 20 (58,8%) – самостоятельно и у 14 (41,2%) – в результате программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона. У 5 из 106 пациенток произошли самопроизвольные выкидыши на сроке 10–16 нед. беременности, у 1 – неразвивающаяся беременность на сроке 5–6 нед. Беременность завершилась родами у 28 (36,8%) из 76 пациенток. Отмечена статистически значимая разница ($p < 0,01$) в меньшей частоте наступления беременности, завершившейся родами, в группе пациенток только с хирургическим лечением по сравнению с группой получавших противорецидивную терапию в послеоперационном периоде (9 и 15 пациенток соответственно). При этом у 17 пациенток из 28 беременность наступила самостоятельно и у 11 – в результате программ ЭКО и переноса эмбриона [18]. Также в этом исследовании было отмечено, что ЭКО в анамнезе без достоверной разницы ($p > 0,05$) было у 5% пациенток с диффузной формой аденомиоза и у 13,3% пациенток – с узловой. При этом достоверно большее число попыток ЭКО ($p < 0,001$) отмечено у больных диффузной формой аденомиоза и составило $4,7 \pm 0,4$ по сравнению с $1,9 \pm 0,2$ у больных узловой формой аденомиоза. Эффективность ЭКО оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) у больных узловой формой аденомиоза – у 10 из 12 пациенток, что составило 83,3% по сравнению с таковой у больных диффузной формой аденомиоза – у 2 из 3 пациенток, что составило 66,7% [18]. Оценка противорецидивной терапии после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного подхода.

Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения позволит выработать персональный подход для каждой фертильной женщины с целью достижения желанной беременности.

Понимание этиологии и патогенеза эндометриоза, своевременная постановка диагноза и назначение эффективной терапии с высоким профилем безопасности и возможностью индивидуального подхода к каждой пациентке с эндометриозом позволят нивелировать симптоматику, улучшить качество жизни и снизить риск рецидивов у женщин, страдающих данной патологией, что является основной составляющей эффективного менеджмента эндометриоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате комплексного подхода, включающего хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначение супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес., происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ($p < 0,05$), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника ЕНР-30.

Прием диеногеста Зафрилл в течение 24 нед. обеспечил эффективное купирование болевого синдрома, позволил облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и реализовать репродуктивные планы. Комплексный подход к лечению наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза, включающий хирургическое лечение и супрессивную терапию препаратом Зафрилл, позволил реализовать репродуктивную функцию 48% пациенток. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Зафрилл с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности с целью снижения болевого синдрома, интенсивности менструальных выделений, предотвращения рецидивов заболевания на основании 24 мес. наблюдения.

Поступила / Received 14.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2023
Принята в печать / Accepted 29.08.2023

Список литературы / References

- Меджидова АМ, Эседова АЭ. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.
Medzhidova AM, Esedova AE. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;17(6):66–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pyrbcf>.
Adamyan LV, Andreeva EN. The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(6):66–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pyrbcf>.
- Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кавтеладзе ЕВ, Шустова ВБ, Цораева ЮР, Новгин ДС. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019;17(1-2):6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Shustova VB, Tsoraeva YuR, Novginov DS. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Trudnyy Patient*. 2019;17(1-2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
- Ярмолинская МИ, Русина ЕИ, Хачатурян АР, Флорова МС. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):4–21. <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachatryan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
- Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Гус АИ, Адамян ЛВ. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;1(1):29–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyan LV. The pathogenesis and diagnosis of adenomyosis: current aspects. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;1(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
- Щеголев АИ, Быков АГ, Туманова УН, Павлович СВ. Эндометриоз и развитие опухолей. *Акушерство и гинекология*. 2016;11(1):49–56. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.
Schegolev AI, Bykov AG, Tumanova UN, Pavlovich SV. Endometriosis and the development of tumors. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;11(1):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.
- Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the

- junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):471–479. <https://doi.org/10.1002/uog.8900>.
8. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):273–277. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003>.
 9. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):753–760. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008>.
 10. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология.* 2013;(4):10–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>. Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Demura TA, Demura SA. Active and inactive adenomyosis: problems in the pathogenesis and pathogenetic therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2013;(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>.
 11. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6725. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>.
 12. Горпенко АА, Чупрынин ВД, Смольнова ТЮ, Буралкина НА. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. *Медицинский совет.* 2021;(13):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>. Gorpenko AA, Chuprynin VD, Smolnova TYu, Buralkina NA. Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(13):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>.
 13. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;108(6):872–885.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>.
 14. Давыдов АИ, Пашков ВМ, Шахламова МН. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(2):59–66. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>. Davydov AI, Pashkov VM, Shakhlovskaya MN. Adenomyosis: a new look at the old problem. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2016;15(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>.
 15. Шкляр АА, Адамян ЛВ, Коган ЕА, Парамонова НБ, Козаченко ИФ, Гаврилова ТЮ. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. *Проблемы репродукции.* 2015;21(1):74–79. <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>. Shklyar AA, Adamyan LV, Kogan EA, Paramonova NB, Kozachenko IF, Gavrilova TYu. The clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015;21(1):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>.
 16. Алекина АГ, Петров ЮА, Блесманович АЕ. Генитальный эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины. *Главный врач юга России.* 2019;(4):68:18–21. Режим доступа: <http://akvarel2002.ru/assets/files/GV-04-68-WWW.pdf>. Alekhina AG, Petrov YuA, Blesmanovich AE. Genital endometriosis and women's reproductive health. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii.* 2019;(4):68:18–21. (In Russ.) Available at: <http://akvarel2002.ru/assets/files/GV-04-68-WWW.pdf>.
 17. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, Marci R. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1146–1154. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8731>.
 18. Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Щеголев АИ, Файзуллина НМ, Адамян ЛВ. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. *Акушерство и гинекология.* 2017;(9):86–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>. Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Schegolev AI, Fayzullina NM, Adamyan LV. Clinical and morphological features of nodular and diffuse adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2017;(9):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>.
 19. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.003>.
 20. Жигаленко АР, Карахалис ЛЮ, Папова НС. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;(4):65–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>. Zhigalenko AR, Karakhalis LYu, Papova NS. Clinicodiagnostic parallels in adenomyosis-related infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;(4):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>.
 21. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991;55(4):759–765. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54244-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54244-7).
 22. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
 23. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187–192. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000173>.
 24. Дубровина СО, Берлим ЮД, Александрина АД, Вовкочина МА, Богунова ДЮ, Гимбут ВС, Божинская ДМ. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;(2):146–153. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.43>. Dubrovina SO, Berlím YuD, Aleksandrina AD, Vovkochina MA, Bogunova DYU, Gimbut VS, Bozhinskaya DM. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(2):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.43>.
 25. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Носенко ЕН, Арыutin ДГ, Духин АО и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент.* 2017;15(8-9):24–27. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/6.pdf>. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, Aryutin DG, Dukhin AO et al. Treatment efficacy in patients with pelvic pain caused by external genital endometriosis. *Trudnyy Pacient.* 2017;15(8-9):24–27. (In Russ.) Available at: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/6.pdf>.
 26. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Орехов РЕ. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология.* 2021;23(4):314–323. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201097>. Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology.* 2021;23(4):314–323. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201097>.
 27. Koninckx PR, Martin DC, Donnez J. Do we need to separate initiation and growth to understand endometriosis? *Fertil Steril.* 2020;114(4):766–767. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.008>.
 28. Makiyan Z. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis.* 2017;13(3):95–102. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1323162>.
 29. Думановская МР, Табеева ГИ, Иванникова ЮА, Солопова АЕ, Асатурова АВ, Сметник АА и др. Возможности современной фармакотерапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;(2):38–45. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.293>. Dumanovskaya MR, Tabeeva GI, Ivannikova YuA, Solopova AE, Asaturava AV, Smetnik AA et al. Possibilities of modern pharmacotherapy of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(2):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.293>.
 30. Дубровина СО, Берлим ЮД, Вовкочина МА, Александрина АД, Богомолова КР. Медикаментозная терапия у пациенток с эндометриозом: кистами яичников в до- и послеоперационном периоде: ретроспективное когортное исследование. *Акушерство и гинекология.* 2021;(5):146–152. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.146-152>. Dubrovina SO, Berlím YuD, Vovkochina MA, Aleksandrina AD, Bogomolova KR. Drug therapy in patients with endometrioid ovarian cysts in the pre- and postoperative period: a retrospective cohort study. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;(5):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.146-152>.
 31. Kang L, Gong J, Cheng Z, Dai H, Liping H. Clinical application and midterm results of laparoscopic partial resection of symptomatic adenomyosis combined with uterine artery occlusion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):169–173. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.003>.
 32. Бирюкова ЕИ, Рухляда НН, Крылов КЮ. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. *Акушерство и гинекология.* 2019;(5):30–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>. Biryukova EI, Rukhlyada NN, Krylov KYu. Adenomyosis: surgical approach and reproductive outcomes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(5):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>.
 33. Korczyński J, Sobkiewicz S. Adenomyosis. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Ginek Pol.* 2001;72(5):317–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11526766/>.
 34. Morita M, Asakawa Y, Nakakuma M, Kubo H. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):86–89. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60018-7](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60018-7).
 35. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, Boekkooi PF, Reuwer PJ, Smink M et al. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):65–71. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0878-1>.
 36. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018;109(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>.
 37. Цхай ББ, Цыганкова НЮ. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;(2):22–31. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf. Tskhai VB, Tsygankova NYu. Modern methods of surgical treatment of severe forms of adenomyosis. *Siberian Medical Review.* 2016;(2):22–31. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf.
 38. Цхай ББ, Макаренко ТА, Кельберг ВГ. Современные возможности органосохраняющих операций при распространенных формах аденомиоза. Первый

- опыт операции по методике Хисао Осады. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf.
- Tskhai VB, Makarenko TA, Kelberg VG. Modern possibilities of organ-preserving operations for common forms of adenomyosis. The first experience of surgery using the Hisao Osada technique. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf.
39. Апресян СВ, Дмитриева ВИ, Папоян СА, Слюсарева ОА, Квицаридзе БА. *Способ лапароскопического лечения узловых форм аденомиоза. Патент на изобретение RU 2661701 C1, 19.07.2018*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2661701C1_20180719.
40. Чернуха ГЕ, Марченко ЛА, Гусев ДВ. Поиск оптимальных решений и пересмотр тактики ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8):12–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>. Chernukha GE, Marchenko LA, Gusev DV. Search for optimal solutions and revision of tactics for managing patients with endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(8):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>.
41. Тихомиров АЛ. Первая линия гормонального лечения эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):153–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>. Tikhomirov AL. First line hormonal treatment for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(5):153–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>.
42. Оразов МР, Чайка АВ, Носенко ЕН. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;(8):3–10. Режим доступа: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/83>. Orazov MR, Chayka AV, Nosenko EN. Elimination of chronic pelvic pain caused by adenomyosis the progestagens new generation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;(8):3–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/83>.
43. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Духин АО, Токтар ЛР, Орехов РЕ, Читанова ЮС. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020;18(4):34–40. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Dukhin AO, Toktar LR, Orekhov RE, Chitanava YuS. Effectiveness of complex therapy of pelvic pain associated with adenomyosis. *Trudnyj Pacient*. 2020;18(4):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>.
44. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Михалева ЛМ, Хамошина МБ, Бекулов МА. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;19(1):18–22. <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>. Orazov MR, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Bekulov MA. Dyspareunia as a hallmark of infiltrative forms of endometriosis. *Trudnyj Pacient*. 2021;19(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>.
45. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633–643. <https://doi.org/10.1111/aogs.13114>.
46. Llaena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119873386. <https://doi.org/10.1177/1179558119873386>.
47. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, Arduini D. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(4):281–288. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.03.002>.
48. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):496. <https://doi.org/10.3390/jcm9020496>.
49. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
50. Дубровина СО, Берлим ЮД, Гимбут ВС, Красильникова ЛВ, Арешян КА. Менеджмент эндометриом. *Гинекология*. 2017;19(4):30–35. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28635>. Dubrovina SO, Berlim YuD, Gimbut VS, Krasilnikova LV, Areshyan KA. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017;19(4):30–35. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28635>.
51. Хилькевич ЕГ, Лисицына ОИ. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет*. 2017;(13):54–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>. Khilkevich EG, Lisitsyna OI. Modern aspects of endometriosis treatment. Use of dienogest. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):54–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>.
52. Карахалис ЛЮ, Жигаленко АР, Пенжоян ГА, Колесникова НВ. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):37–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>. Karakhalis LYu, Zhigalenko AR, Penzhoyan GA, Kolesnikova NV. Clinical and immunological changes in treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>.
53. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393–401. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S77202>.
54. Lee SR, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, Kim SH. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci*. 2018;25(3):341–346. <https://doi.org/10.1177/1933719117725820>.
55. Радзинский ВЕ (ред.). *Клинический ребус. Гестагены в терапии эндометриоза: информационный бюллетень*. М.: StatusPraesens; 2020. 16 с.
56. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):167–173. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1941-7>.
57. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C. O-212 Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase III trial program. *Fertil Steril*. 2018;110(4S):90. Available at: https://www.fertstert.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/fns/suppl_110_4S.pdf.
58. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
59. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):508–513. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2005.06.016>.
60. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):496. <https://doi.org/10.3390/jcm9020496>.
61. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, Schuett B. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704–1713. <https://doi.org/10.1177/0091270011423664>.
62. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, Yun BH, Cho S, Choi YS et al. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Insertion After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Preventing Endometriotic Cyst Recurrence: A Prospective Observational Study. *Reprod Sci*. 2018;25(1):39–43. <https://doi.org/10.1177/1933719117718274>.
63. Cho S, Jung JA, Lee Y, Kim HY, Seo SK, Choi YS et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):38–44. <https://doi.org/10.1111/aogs.12294>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Слюсарева, С.В. Апресян, Ю.Э., Доброхотова, А.Э. Маркаров

Написание текста – О.А. Слюсарева, С.В. Апресян

Сбор и обработка материала – С.В. Апресян, В.И. Дмитрирова, С.А. Папоян, С.А. Хлынова, А.Э. Маркаров

Обзор литературы – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова

Перевод на английский язык – О.А. Слюсарева

Анализ материала – С.В. Апресян, С.А. Хлынова, Э.А. Маркова

Статистическая обработка – А.Э. Маркаров, О.А. Слюсарева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Апресян, Ю.Э. Доброхотова, В.И. Дмитрирова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova, Arnold E. Markarov

Text development – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan

Collection and processing of material – Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Svetlana A. Khlynova, Arnold E. Markarov

Literature review – **Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova**

Translation into English – **Olga A. Slyusareva**

Material analysis – **Sergey V. Apresyan, Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova**

Statistical processing – **Arnold E. Markarov, Olga A. Slyusareva**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova, Valentina I. Dimitrova**

Информация об авторах:

Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru

Папоян Симон Ашотович, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгеноваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Information about the authors:

Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru

Simon A. Papoyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Vascular Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Associate Professor of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.С. Драпкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Н.П. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

П.Д. Татаурова², <https://orcid.org/0009-0004-7998-7502>, tataurovdp@gmail.com

Е.А. Калинина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, e_kalinina@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Анализ данных при помощи машинного обучения (МО) позволяет более точно и таргетно определить наиболее значимые корректируемые и некорректируемые предикторы наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток разных возрастных групп. Анализ данных при помощи различных методов и сравнение результатов, полученных при использовании двух моделей, определит наиболее значимые факторы наступления беременности в программе ВРТ.

Цель исследования. Определить наиболее значимые клинические и эмбриологические предикторы наступления беременности с использованием стандартного регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева для прогнозирования наступления беременности в программе ВРТ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование была включена 1 021 супружеская пара. В исследовании были проанализированы данные клинко-лабораторных обследований и параметры стимулированного цикла в зависимости от эффективности программы ВРТ. Для определения наиболее значимых факторов был проведен регрессионный анализ и построен алгоритм решающего дерева с использованием критерия Джини.

Результаты. Были выявлены «общие» признаки, которые требуют дальнейшей валидации на других моделях, в т. ч. с использованием МО: наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, параметры стимулированного цикла (ОКК, количество ооцитов МII, количество зигот), показатели спермограммы в день пункции, количество эмбрионов отличного и хорошего качества, а также качество эмбриона.

Выводы. Препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, Гонал-ф) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных группах, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Построение модели, включающей не только данные анамнеза супружеской пары, но и молекулярные маркеры с использованием методов машинного обучения позволит не только определить наиболее точно максимально перспективные группы пациентов для проведения программы ЭКО, но и повысить эффективность программ ВРТ за счет селекции максимально качественного эмбриона для переноса.

Ключевые слова: репродукция, ооциты, стимуляция овуляции, ЭКО, искусственный интеллект

Для цитирования: Драпкина ЮС, Макарова НП, Татаурова ПД, Калинина ЕА. Поддержка врачебных решений с помощью глубокого машинного обучения при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2023;17(15):27–37. <https://doi.org/10.21518/ms2023-368>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Deep machine learning applied to support clinical decision-making in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies

Julia S. Drapkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Polina D. Tataurova², <https://orcid.org/0009-0004-7998-7502>, tataurovdp@gmail.com

Elena A. Kalinina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, e_kalinina@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Machine learning (ML) applied to data analysis allows to more accurately and targetedly determine the most significant correctable and non-correctable predictors of onset of pregnancy in assisted reproductive technology (ART) programs in patients of different age groups. Analysis of data using various techniques and comparison of results obtained via two models will determine the most significant factors for onset of pregnancy in the ART program.

Aim. To determine the most significant clinical and embryological predictors of onset of pregnancy using standard regression analysis and a decision tree algorithm to predict pregnancy in the ART program.

Materials and methods. A total of 1,021 married couples were included in the retrospective study. The study analysed clinical and laboratory test findings and stimulated cycle parameters depending on the effectiveness of the ART program. A regression analysis was carried out and a decision tree algorithm was built using the Gini criterion to determine the most significant factors.

Results. We identified “general” signs that require further validation on other models, including ML: the presence/absence of a history of pregnancies, stimulated cycle parameters (oocyte cumulus complex, number of metaphase II (MII) oocytes, number of zygotes), spermogram indicators on the day of puncture, number of high and good quality embryos, as well as the embryo grading.

Conclusion. rFSH (follitropin-alpha, Gonal-f) gives a significant result in two of the five available age groups, follitropin-beta, corifollitropin alfa – in one of the five groups only. Building a model that includes not only the couple's medical history data, but also molecular markers using machine learning methods will not only allow us to most accurately determine the most promising groups of patients for in vitro fertilization (IVF) programs, but also increase the efficiency of ART programs by selecting the highest quality embryo to be transferred.

Keywords: reproduction, oocytes, ovulation stimulation, IVF, artificial intelligence

For citation: Drapkina JuS, Makarova NP, Tataurova PD, Kalinina EA. Deep machine learning applied to support clinical decision-making in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):27–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-368>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Использование систем искусственного интеллекта (ИИ) в репродуктивной медицине в значительной степени позволяет не только усовершенствовать качество диагностики и лечения, но и оптимизировать алгоритм оказания медицинской помощи при одновременном снижении расходов [1]. Машинное обучение (МО) является одной из технологий ИИ и заключается в том, что необходимый алгоритм формируется не путем программирования или создания экспертных систем, а путем автоматического результата на основе анализа компьютером подготовленных наборов данных, на которых машина «учится» давать ответ на задаваемый вопрос [2].

Одна из перспективных областей использования ИИ заключается в изучении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для разных моделей пациентов с определенными заданными характеристиками, т. к. при формировании каждой модели необходимо учитывать, на какую именно группу пациентов будет ориентирована прогностическая способность системы. Стоит отметить, что с точки зрения клинико-экономической эффективности наиболее целесообразно начать разработку модели, направленную на наиболее перспективную категорию пациентов, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ. Учитывая, что именно

возраст является основным лимитирующим фактором в отношении эффективности программ ВРТ, то изучение группы пациенток до 37 лет является наиболее целесообразным. Такие пациенты чаще всего обращаются за помощью к врачу-репродуктологу для проведения программы ВРТ уже после полного клинико-лабораторного обследования, неотягощены тяжелыми соматическими заболеваниями, чаще всего имеют сохраненный овариальный резерв и рассчитывают на лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС)¹. Кроме этого, именно у таких пациентов чаще всего при проведении программы ВРТ получается более 1 эмбриона для переноса в полость матки, поэтому разработка автоматизируемой системы, направленной на поддержку принятия решения для прогнозирования эффективности программы ЭКО и селекции наиболее перспективного эмбриона, представляется крайне актуальной и экономически обоснованной. Учитывая, что именно данная группа пациентов является наиболее перспективной в отношении наступления беременности в программе ВРТ и родов, определение наиболее эффективной стратегии лечения также представляется максимально выгодным с экономической точки зрения².

¹ Приказ Минздрава России №108н от 28.02.2019 «Об утверждении правил обязательного медицинского страхования» (с изменениями от 13.12.2022).

² Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 г. Санкт-Петербург; 2018. 54 с.

Учитывая, что анализ данных при помощи МО позволяет более точно и таргетно определить наиболее значимые корректируемые и некорректируемые предикторы эффективности лечения бесплодия у пациенток разных возрастных групп, **цель** данного исследования заключалась в определении наиболее значимых клинических и эмбриологических предикторов беременности с использованием стандартного регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева для прогнозирования наступления беременности в программе BPT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование была включена 1 021 супружеская пара в возрасте от 21 до 44 лет, обратившаяся за лечением бесплодия методом BPT. От каждой пары было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и обработку персональных данных. *Критериями включения* в исследование явились бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным, мужским или сочетанным фактором, хронической ановуляцией или сниженным овариальным резервом, а также наличие нормального кариотипа супругов, овариальная стимуляция по протоколу с анГнРг, стандартный протокол поддержки посттрансферного периода, получение собственных ооцитов в день трансвагинальной пункции (ТВП), перенос 1 эмбриона. *Критериями исключения* явились аномалии строения матки, аномалии кариотипа, использование донорских ооцитов или спермы.

Все пациентки, включенные в исследование, были распределены на 5 групп в зависимости от возраста: 21–24 года (группа 1 – 100 пациенток); 25–29 лет (группа 2 – 195 пациенток); 30–34 года (группа 3 – 319 пациенток), 35–39 лет (группа 4 – 324 пациентки); 40–44 года (группа 5 – 83 пациентки).

Пациенткам, включенным в исследование, была проведена овариальная стимуляция по протоколу с анГнРГ со 2-го или 3-го дня менструального цикла. По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов – препарат хорионического гонадотропина (800 пациенток); в случае риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников производилась замена триггера на аГнРг (138 пациенток) или был назначен двойной триггер финального созревания ооцитов (83 пациентки). Через 35–36 ч после введения триггера овуляции была проведена ТВП с последующим забором ооцитов и оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (5,6%), интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКЦИ 81,9% пациенток) и ПИКЦИ (12,5%). Все этапы культивирования в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA) на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова. На 5-е сут. после оплодотворения осуществлялся перенос эмбриона в полость матки

с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, подходящие по качеству для дальнейшего применения в криопротоколе, криоконсервировали. Поддержка лютеиновой фазы и дальнейшее ведение посттрансферного периода осуществлялись по стандартной общепринятой методике. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ). При положительном результате β -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально.

В исследовании были также проанализированы эмбриологические параметры стимулированного цикла: показатели спермограммы в день ТВП (концентрация сперматозоидов, процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов, процент не прогрессивных сперматозоидов, неподвижных, процент морфологически здоровых сперматозоидов), количество ооцит-кумулясных комплексов (ОКК), зрелых ооцитов MII, количество оплодотворившихся ооцитов (зиготы), качество эмбриона, количество бластоцист отличного, хорошего и среднего качества, а также количество эмбрионов, остановившихся в развитии. Кроме этого, была проанализирована частота наступления клинической беременности.

Статистическая обработка данных и алгоритм построения решающего дерева

Для статистического анализа и регрессионного анализа полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 15.0. Выборка была проверена на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка, для характеристики параметров с нормальным распределением использовались показатели среднего и стандартного отклонения ($M(SD)$), для остальных – перцентили (25%, 75%). Для оценки параметрических данных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для оценки непараметрических данных (данных с распределением, отличным от нормального) рассчитывали медиану (Me) с интерквартильными размахами (25%, 75%). Для сравнения средних значений параметров с нормальным распределением в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента, для параметров с ненормальным распределением – критерий Манна – Уитни. Для оценки наличия связей между основными клиническими и эмбриологическими показателями программ BPT была рассчитана корреляция Спирмена (R_s) для показателей с нормальным распределением, корреляция Пирсона (R_p) – для параметров с ненормальным распределением. При интерпретации результатов статистического анализа уровень значимости p -value = 0,05 был принят как критический.

В качестве метода МО для определения наиболее важных входных признаков в отношении наступления беременности был выбран алгоритм решающего дерева, использующий иерархическую структуру в виде

древовидной модели для принятия решений [3]. Дерево было построено путем разбиения данных на подмножества на основе значений признаков с целью классификации с использованием системы Python с определением устойчивости данных и проверкой полученных данных на тестовой выборке с использованием библиотеки Scikit-learn. При построении дерева решений был использован критерий Джини (Gini impurity). Этот критерий измеряет неопределенность или «чистоту» множества элементов путем оценки вероятности неправильной классификации случайно выбранного элемента из множества [4]. Для расчета критерия Джини была использована следующая формула:

$$Gini(p) = 1 - (p_0^2 + p_1^2),$$

где p_0 – вероятность принадлежности элемента к классу 0 (отсутствие наступления клинической беременности), p_1 – вероятность принадлежности элемента к классу 1 (наступление клинической беременности).

Значение Джини находится в диапазоне от 0 до 0,5. Чем ближе значение Джини к нулю, тем меньше неопределенность, и тем «чище» множество, т. е. элементы в нем склонны к одному классу. Значение Джини, равное 0, означает абсолютную чистоту множества (все элементы принадлежат одному классу). Значение Джини, равное 0,5, указывает на максимальную неопределенность, когда элементы равномерно распределены между двумя классами. В контексте построения деревьев решений, при выборе разделения (сплита) узла по определенному признаку критерий Джини используется для измерения того, насколько хорошо это разделение уменьшает неопределенность

в данных [5]. Как правило, дерево решений стремится к разбиениям, которые минимизируют критерий Джини, таким образом, делая более однородные (чистые) подмножества на каждом уровне дерева.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты регрессионного анализа, проведенного для оценки факторов, оказывающих максимальное влияние на частоту наступления беременности, представлены в *табл. 1*.

Согласно проведенному регрессионному анализу, на частоту наступления клинической беременности статистически значимо влияли следующие параметры: возраст женщины, АМГ, менархе, длительность менструального цикла, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, продолжительность стимуляции, способ оплодотворения (ЭКО/ИКСИ/ПИКСИ), показатели спермограммы (прогрессивно подвижные сперматозоиды, морфология), количество ОКК, качество эмбриона, количество blastocyst хорошего и отличного качества. Стоит отметить, что влияния того или иного препарата на эффективность программы ВРТ обнаружено не было, вероятнее всего, из-за того, что эффективность терапии следует оценивать в связи с возрастом пациенток.

С целью изучения эффективности действия гонадотропинов для стимуляции функции яичников у пациенток разных возрастных групп был проведен дополнительный регрессионный анализ, результаты которого представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Факторы, оказывающие максимальное влияние на частоту наступления беременности

● **Table 1.** Factors that have the greatest impact on pregnancy rates

Parameter	Coef.	Std. Err.	t	p > t	0,025	0,975
Возраст женщины	-0,001	0,0009	1,0697	0,0285	-0,0008	0,0027
Возраст мужчины	0,0003	0,0007	0,441	0,6594	-0,0011	0,0017
АМГ	0,0011	0,0016	0,6905	0,04901	-0,0021	0,0044
ФСГ	-0,0007	0,001	-0,6855	0,4932	-0,0027	0,0013
ИМТ	0,0015	0,001	1,5263	0,0873	-0,0004	0,0034
Курение	0,005	0,0149	0,334	0,7385	-0,0242	0,0341
Менархе	0,0057	0,0033	1,7165	0,0365	-0,0008	0,0122
Продолжительность кровотечений	-0,0029	0,0045	-0,6333	0,5267	-0,0118	0,006
Длительность менструального цикла	0,001	0,0007	1,4844	0,0481	-0,0003	0,0024
Начало половой жизни	0,0015	0,0016	0,9775	0,3286	-0,0016	0,0047
Прием КОК за 6 мес. до начала программы ВРТ	-0,0139	0,0378	-0,368	0,713	-0,0881	0,0603
Кол-во беременностей	-0,0064	0,0124	-0,5163	0,6058	-0,0307	0,0179
Кол-во родов	0,0278	0,0199	1,3967	0,1629	-0,0113	0,0668
Кол-во аборт	0,0193	0,0165	1,168	0,2432	-0,0131	0,0517
Кол-во самопроизвольных патологических прерываний беременности	0,092	0,015	1,4608	0,1045	-0,0076	0,0515

● **Таблица 1 (окончание).** Факторы, оказывающие максимальное влияние на частоту наступления беременности
 ● **Table 1 (ending).** Factors that have the greatest impact on pregnancy rates

Parameter	Coef.	Std. Err.	t	p > t	0,025	0,975
Кол-во внематочных беременностей	-0,0024	0,0268	-0,0909	0,9276	-0,0551	0,0503
ИППП в анамнезе	0,0152	0,0219	0,696	0,4867	-0,0277	0,0582
ЦИН в анамнезе	0,012	0,025	4,6395	0,421	-0,011	0,004
Сальпингофорит в анамнезе	0,005	0,0148	0,3357	0,7372	-0,0241	0,0341
НГЭ	0,0032	0,0104	0,3044	0,7609	-0,0172	0,0235
Миома матки	0,0079	0,0093	0,8569	0,3918	-0,0102	0,0261
Полип эндометрия в анамнезе	-0,0017	0,0107	-0,1634	0,8702	-0,0227	0,0192
Эндометрит в анамнезе	-0,0035	0,0127	-0,2759	0,7827	-0,0283	0,0214
СПКЯ или МФЯ	-0,0006	0,0128	-0,0446	0,9644	-0,0257	0,0246
Кисты яичников	0,0045	0,0184	0,2449	0,8066	-0,0315	0,0405
Резекция яичника в анамнезе	-0,0049	0,0201	-0,2421	0,8087	-0,0444	0,0347
Тубэктомия в анамнезе	0,0021	0,0118	0,1788	0,8582	-0,0211	0,0253
Сальпингоовариолизис	-0,0035	0,0234	-0,1513	0,8798	-0,0494	0,0423
Продолжительность бесплодия	0,0001	0,0011	0,0919	0,9268	-0,002	0,0022
Попытка ЭКО	0,003	0,0028	1,0487	0,2946	-0,0026	0,0085
Бесплодие I	-0,0337	0,0134	-2,506	0,0124	-0,06	-0,0073
Фактор бесплодия	-0,0039	0,0051	-0,7609	0,4469	-0,014	0,0062
Сопутствующий диагноз НГЭ	-0,002	0,0025	-0,817	0,4142	-0,0069	0,0028
Препарат стимуляции	-0,0022	0,0021	-1,0312	0,3028	-0,0063	0,002
Замена ГТ в стимуляции	-0,0062	0,0163	-0,3785	0,7052	-0,0381	0,0258
Препарат стимуляции после замены ГТ	0,0032	0,0067	0,4806	0,6309	-0,0099	0,0164
Продолжительность стимуляции	-0,0173	0,0042	-1,7259	0,0448	-0,0156	0,001
Суммарная доза ГТ	0	0	-0,0702	0,9441	0	0
Метод оплодотворения	-0,027	0,0084	-2,0303	0,0327	-0,033	-0,0006
Концентрация сперматозоидов в 1 мл, млн	0	0,0001	-0,3422	0,7323	-0,0003	0,0002
Прогрессивно подвижные сперматозоиды, %	0,0224	0,0003	1,7	0,0395	-0,0001	0,0009
Непрогрессивные сперматозоиды, %	-0,0005	0,0004	-1,1615	0,2458	-0,0014	0,0004
Неподвижные сперматозоиды, %	-0,0001	0,0002	-0,3807	0,7035	-0,0005	0,0003
Морфология, %	-0,0183	0,0043	-1,9557	0,0409	-0,0167	0
Количество ОКК	-0,0114	0,0009	-1,5301	0,0464	-0,0032	0,0004
Качество эмбриона	0,0196	0,0011	1,4824	0,0486	-0,0005	0,0037
Кол-во blastocyst отл. качества	0,0878	0,0051	1,5226	0,0283	-0,0023	0,0178
Кол-во blastocyst хор. качества	0,0148	0,0029	1,6541	0,0485	-0,0009	0,0105
Кол-во blastocyst сред. качества	-0,0053	0,0079	-0,6682	0,5042	-0,0209	0,0103
Остановка эмбрионов в развитии	0,0057	0,0064	0,8981	0,3694	-0,0068	0,0183

Примечание: Для каждого параметра указаны следующие статистические значения:

Coef. (Coefficient) – коэффициент регрессии, показывающий, насколько изменяется зависимая переменная при изменении соответствующей независимой переменной на одну единицу, при условии, что остальные переменные не меняются.

Std. Err. (Standard Error) – стандартная ошибка коэффициента, меньшее значение указывает на более точную оценку.

t – значение t-статистики, показывающее отношение коэффициента регрессии к его стандартной ошибке. Большие значения t обычно указывают на более значимые коэффициенты.

p > |t| – значение p отражает вероятность наступления того или иного события. Значения p < 0,05 указывают на статистическую значимость коэффициента.

[0,025 0,975] – интервал доверия – приблизительный диапазон значений, который с высокой степенью вероятности включает все данные (результаты).

● **Таблица 2.** Эффективность различных препаратов стимуляции функции яичников у пациенток в разных возрастных группах и данные p -значения

● **Table 2.** Efficacy of various drugs used to stimulate ovarian function in patients of different age groups and p-value data

Parameters	21–24	25–29	30–34	35–39	40–44
Возраст женщины	0,0646	0,9918	0,1335	0,669	0,1589
Продолжительность стимуляции	0,4026	0,3969	0,0184	0,1143	0,5467
Суммарная доза	0,466	0,3818	0,9219	0,9934	0,6696
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-альфа)	0,032	0,4302	0,0412	0,5655	0,7096
Препарат стимуляции ЧМГ 1	0,0368	0,6716	0,1002	0,3415	0,3701
Препарат стимуляции рФСГ/рЛГ	0,0774	0,618	0,5914	0,8042	0,5847
Препарат стимуляции ЧМГ2	0,0283	0,0462	0,0105	0,0599	0,2537
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-альфа)	0,3837	0,3346	0,3629	0,0933	0,0517
Препарат стимуляции рФСГ (фоллитропин-бета)		0,0281	0,4339	0,2215	0,4875
Препарат стимуляции (корифоллитропин альфа)	0,7705	0,0718	0,0102	0,5709	
Фактор бесплодия	0,0424	0,0385	0,0184	0,2881	0,2469
Фактор бесплодия ТПФ	0,0764	0,8058	0,7823	0,4577	0,1266
Фактор бесплодия мужской + ТПФ	0,1478	0,0881	0,0184	0,2061	
Фактор бесплодия: хр. ановуляция	0,0855	0,3523	0,2548	0,7023	0,8993

Распределение женщин по возрастным группам отражено на рис. 1.

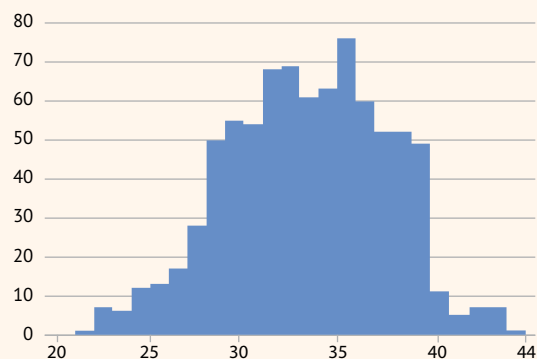
Исходя из результатов гистограммы основная группа пациенток, принявшая участие в исследовании, находилась в возрасте от 30 до 34 лет.

Полученные результаты показывают, что препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, (Гонал-ф)) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных групп, ЧМГ1, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Стоит подчеркнуть, что пациенты старшего репродуктивного возраста не получают никакого эффекта ни от одного из препаратов. Влияние факторов бесплодия и продолжительности стимуляции также отмечается в группе пациенток до 34 лет включительно. При этом препарат ЧМГ 2 показал положительное влияние в трех возрастных подгруппах.

Для определения наиболее значимых факторов в отношении наступления беременности в программе ВРТ, в зависимости от возраста, был проведен дополнительный регрессионный анализ. Согласно результатам анализа, во всех возрастных группах положительное влияние на результат программы ВРТ оказывают качество эмбриона и количество blastocysts отличного качества. У пациенток старшего репродуктивного возраста назначение триггера аГнРГ ассоциировано со снижением частоты наступления беременности ($p = 0,01$), при этом у пациенток в возрасте до 35 лет применение двойного триггера финального созревания ооцитов приводит к снижению частоты наступления беременности ($p = 0,09$). Среди корригируемых факторов, приводящих к статистически значимому повышению частоты наступления

● **Рисунок 1.** Распределение женщин, включенных в исследование, по возрастам

● **Figure 1.** Age distribution of women included in the study



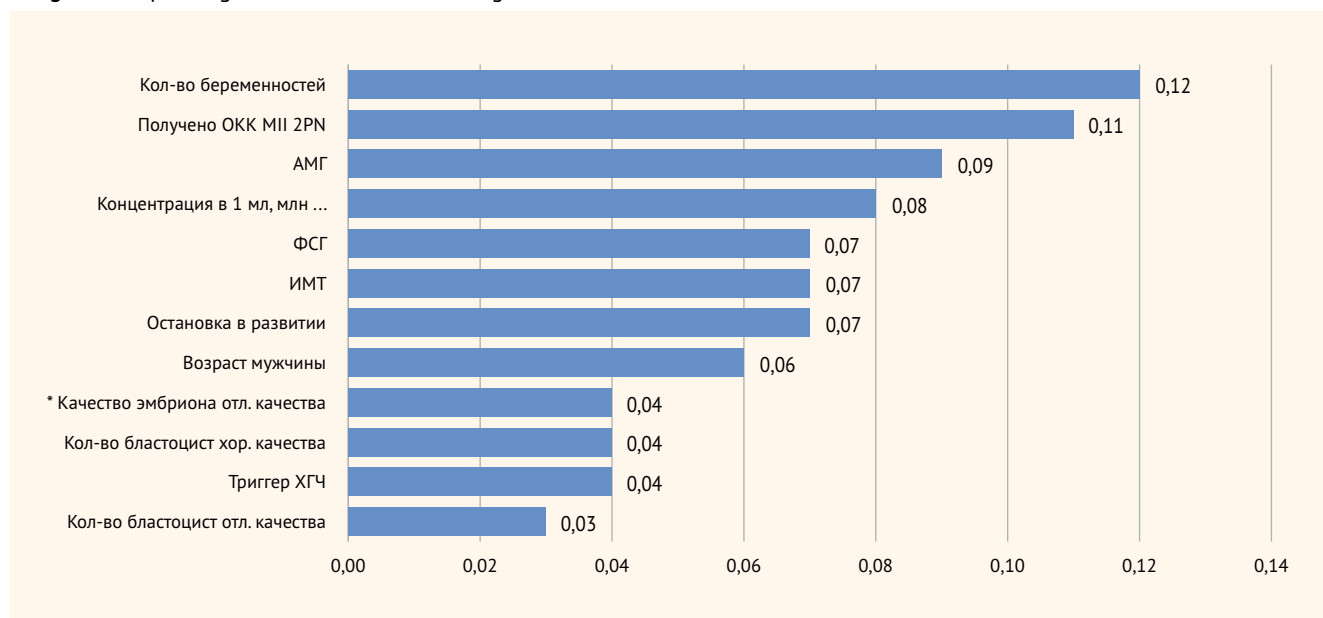
Ось ОХ

21–24 года (группа 1 – 35 пациенток)
 25–29 лет (группа 2 – 195 пациенток)
 30–34 года (группа 3 – 384 пациентки)
 35–39 лет (группа 4 – 364 пациентки)
 40–44 года (группа 5 – 43 пациентки)

беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста, следует отнести только ИМТ ($p = 0,0313$).

Таким образом, согласно полученным данным, только у пациенток до 34 лет включительно наблюдается влияние препаратов стимуляции и факторов бесплодия на результат программы ВРТ, а у пациенток более старшего репродуктивного возраста данные параметры не обладают статистически значимыми значениями.

● **Рисунок 2.** Топ-12 по важности признаков согласно критерию Джини
 ● **Figure 2.** Top 12 significant features according to the Gini criterion



* – отличное качество эмбриона согласно морфологическим критериям Gardner

Далее был построен алгоритм решающего дерева для определения важности каждого признака в отношении наступления беременности, вычисленный как суммарное уменьшение значения критерия Джини, вызванное данным признаком. Алгоритм дерева решений был выбран потому, что именно этот метод МО помогает оценить важность признака, а именно идентифицировать такие условия, которые важнее всего для заданной цели исследования. Такие условия находятся ближе всего к началу деления основной выборки. Для построения алгоритма решающего дерева был использован критерий Джини, статистический смысл которого заключается в том, насколько часто случайно выбранный пример обучающего множества будет распознан неправильно, при условии, что целевые значения в этом множестве были взяты из определенного статистического распределения. Таким образом, критерий Джини фактически показывает расстояние между двумя распределениями – распределением целевых значений и распределением предсказаний модели.

Полученные значения важности признаков (измеренные с помощью критерия Джини, *рис. 2*) позволяют оценить влияние каждого из признаков на прогноз «клинической беременности». Чем выше значение важности, тем сильнее данный признак влияет на прогноз (*табл. 3*). Наиболее важные признаки в отношении наступления клинической беременности, согласно построенной модели решающего дерева, следующие: количество беременностей в анамнезе, эмбриологические показатели стимулированного цикла (количество ОКК, количество МII, число 2PN), уровень АМГ, показатели спермограммы в день ТВП (концентрация в 1 мл, млн), триггер финального созревания ооцитов, возраст мужчины, качество эмбриона, количество бластоцист хорошего, отличного качества.

Таким образом, при использовании различных методов были выявлены «общие» признаки, которые требуют дальнейшей валидации на других моделях, в т. ч. с использованием ИИ: наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, параметры стимулированного цикла (ОКК, количество зрелых ооцитов, количество зигот), показатели спермограммы в день ТВП, количество эмбрионов отличного и хорошего качества, а также качество эмбриона. Стоит отметить, что при построении

● **Таблица 3.** Важность каждого признака в отношении наступления беременности, вычисленная как суммарное уменьшение критерия Джини, вызванное данным признаком

● **Table 3.** The significance of each feature in respect of the onset of pregnancy calculated as the total decrease in the Gini criterion caused by this feature

Признак	Критерий Джини
Кол-во беременностей	0,12
Получено ОКК МII 2PN	0,11
АМГ	0,09
Концентрация в 1 мл, млн	0,08
ФСГ	0,07
ИМТ	0,07
Остановка в развитии	0,07
Возраст мужчины	0,06
Качество эмбриона отл. качества	0,04
Кол-во бластоцист хор. качества	0,04
Триггер ХГЧ	0,04
Кол-во бластоцист отл. качества	0,03

алгоритма решающего дерева из всех показателей оценки качества эякулята в день ТВП клинически значимым была только концентрация сперматозоидов в 1 мл, что подтверждает необходимость выбора максимально качественного сперматозоида для оплодотворения. Высокая концентрация сперматозоидов в эякуляте дает эмбриологу возможность селекции наиболее качественного сперматозоида.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в сфере здравоохранения активно проводится разработка различных программных продуктов на основе ИИ [6]. Изучение данных алгоритмов наиболее быстро происходит в области ВРТ, т. к. именно в поле ВРТ сконцентрированы не только большие базы данных, но и инновационные методы диагностики и лечения. Кроме этого, ВРТ является одной из наиболее перспективных областей для интеграции систем классификации, прогнозирования и поддержки принятия врачебных решений, основанных на программах с использованием МО.

Точное прогнозирование эффективности программ ВРТ не только позволяет своевременно ориентировать супружескую пару и корректировать ожидания пациентов в отношении частоты наступления беременности при проведении программы ЭКО, но и дает представление о наиболее перспективной группе пациентов для наиболее целесообразного клинко-экономического распределения средств ОМС.

Результаты регрессионного анализа показали, что у пациенток, включенных в исследование, на частоту наступления клинической беременности статистически значимо влияют следующие параметры: возраст женщины, менархе, длительность менструального цикла, АМГ, наличие/отсутствие беременностей в анамнезе, продолжительность стимуляции, способ оплодотворения (ЭКО/ИКСИ/ПИКСИ), показатели спермограммы, количество ОКК, качество эмбриона, количество blastocyst хорошего и отличного качества. При этом распределение женщин по возрасту показало, что корригируемые факторы, такие как протокол овариальной стимуляции, а также фактор бесплодия, оказывают влияние на результат лечения только у женщин до 34 лет. У пациенток более старшего репродуктивного возраста данные параметры не обладают статистически значимыми показателями. Полученные данные согласуются с результатами научных работ зарубежных коллег. В обзоре Xu Tingting et al., опубликованном в журнале Nature в 2022 г., ретроспективно была проанализирована частота наступления клинической беременности у 22 413 пациенток. Было обнаружено, что максимальное влияние на эффективность программы ЭКО оказывает количество переносимых эмбрионов, количество криоконсервированных эмбрионов в стимулированном цикле и возраст пациентки. При этом у пациенток старшей возрастной группы отмечалось отсутствие влияния различных препаратов стимуляции и других

показателей стимулированного цикла на эффективность программы ВРТ [7]. R. Orvieto et al. также обнаружили, что на частоту клинической беременности, помимо вышеописанных факторов, в значительной степени влияет уровень эстрадиола на 2-й день менструального цикла и в день введения триггера [8].

Другие коллеги обнаружили, что фактор бесплодия и показатели эякулята в день ТВП также следует включать в модель для расчета вероятности наступления беременности. Согласно исследованию K.K. Vaegter et al., среди наиболее информативных показателей оценки качества эякулята следует выделить концентрацию сперматозоидов, подвижность и объем материала [9].

Результаты других исследований показали, что на частоту беременности при проведении программы ВРТ влияет комбинация факторов, таких как возраст, АМГ, количество ооцитов MII, исходный уровень ФСГ [10]. В данных работах был использован другой подход для получения модели с применением двумерной или многомерной логистической регрессии [11–14]. Стоит отметить, что результаты предыдущих исследований, в которых оценивалась прогностическая ценность АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов, возраста женщин, уровня ингибина В, количество полученных ооцитов и концентрация ЛГ в сыворотке крови в первый день стимуляции, предоставили ограниченную точность прогнозирования (AUC менее 0,6) [7, 13, 14]. В исследовании Xu Tingting et al. AUC составила практически 0,70 [9]. Одной из возможных причин улучшения прогностической точности модели является то, что модель была разработана на основе данных многоцентровой системы электронных медицинских записей с гораздо большим объемом выборки (>20 000 клинических случаев), чем в большинстве других исследований [7, 9, 10]. Более того, согласно мнению авторов, большинство прогностических моделей, описанных в других работах, основаны на очень сложных алгоритмах, таких как алгоритмы ранжирования, алгоритм случайного леса, байесовские сети и нейронные сети, которые трудно интерпретировать или применять в медицинской практике [7, 11]. Исследование Xu Tingting et al. демонстрирует, что ограничение модели пятью наиболее важными переменными-предикторами по-прежнему позволяет сохранить высокую точность, давая среднее значение AUC 0,65 по сравнению с AUC 0,68 при использовании дополнительных переменных [7]. Таким образом, данные, полученные при помощи МО, не всегда превосходят по качеству и предиктивной способности информацию, полученную в ходе построения более простых математических моделей. Например, при решении задач, имеющих понятные и простые взаимосвязи между входными параметрами, использование программного обеспечения на основе ИИ может оказаться менее точным [15].

Стоит отметить, что дерево решений представляет собой иерархическую древовидную структуру и помогает в решении задач по классификации и регрессии. В отличие от нейронных сетей, деревья как аналитические модели проще, потому что правила генерируются

за счет обобщения множества отдельных наблюдений (обучающих примеров), описывающих предметную область. В обучающем множестве для примеров должно быть задано целевое значение, т. к. деревья решений – модели, создаваемые на основе обучения с учителем [3]. Стоит отметить, что при построении дерева решений существует риск «переобучения» программы, т. е. каждому примеру будет соответствовать свой уникальный путь в дереве, а следовательно, и набор правил, актуальный только для данного примера. Среди основных недостатков использования дерева решений следует выделить возможность классификации узла только по одному признаку, т. к. для максимально точного прогнозирования нужен более «каскадный» алгоритм, учитывающий множество различных переменных одновременно [5]. При построении дерева решений исследователь обозначает коэффициент разбиения, исходя из одного параметра, но в реальности на разбиение влияет очень много параметров. Несмотря на то что данные модели могут обладать более низким качеством, тем не менее они являются адекватно интерпретируемыми и могут быть использованы на начальных этапах обучения для решения задачи классификации. Кроме этого, стоит подчеркнуть, что дерево решений не может определить наличие положительной или отрицательной взаимосвязи между входными данными и анализируемой конечной точкой. Для определения этой взаимосвязи необходимо использовать коэффициент регрессии, который дополняет анализ и интерпретацию данных, полученных при построении алгоритма решающего дерева. Улучшение прогностической ценности модели может быть достигнуто в первую очередь за счет расширения обучающей выборки, использования наиболее значимых переменных, применения различных обучающих алгоритмов и выделения показателей, которые имеют высокую значимость при применении различных методик. Из всех имеющихся

переменных, на основании которых строился прогноз путем статистического исследования и МО, следует выбирать только наиболее значимые показатели, что должно упростить обучение модели.

В табл. 4 представлено резюмирующее сравнение стандартных методов математического исследования и алгоритма решающего дерева как одного из наиболее простых методов МО, объясняющих разницу в получении результатов при использовании обоих методов.

Выбор между линейной регрессией и решающим деревом зависит от характера данных и задачи. Если существует явная линейная зависимость и важна интерпретация результатов, то линейная регрессия может быть более предпочтительной. Решающее дерево лучше подходит для моделирования сложных нелинейных зависимостей, но оно может быть менее интерпретируемым.

Учитывая, что возраст пациентки практически во всех исследованиях показал прямую взаимосвязь с частотой наступления беременности, определение группы пациенток, в которой корректируемые факторы, такие как протокол овариальной стимуляции, могут максимально увеличивать частоту наступления беременности, представляется крайне целесообразным как с клинической, так и с экономической точки зрения. Проведение овариальной стимуляции при помощи ЧМГ дало повышение частоты наступления беременности в группе пациенток в возрасте от 18 до 24 лет, а использование рФСГ дало преимущество в группе и 18–24 и 30–34 года. Стоит отметить, что продолжительность стимуляции показывает статистически значимое влияние в отношении частоты наступления беременности только в возрастной группе от 30 до 34 лет. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, на сегодняшний день персонализация программы ВРТ с использованием различных препаратов гонадотропинов остается актуальной

● **Таблица 4.** Сравнение линейной регрессии и алгоритма решающего дерева

● **Table 4.** Comparison of linear regression and decision tree algorithm

Отличия	Линейная регрессия	Решающее дерево
Суть метода	Строит линейную модель, которая пытается оценить зависимость между независимыми переменными и целевой бинарной переменной	Разбивает данные на подгруппы, используя серию «решающих» вопросов, чтобы классифицировать или предсказать целевую переменную
Преимущества	- Линейные модели легко интерпретировать, т. к. можно оценить влияние каждого признака на целевую переменную с помощью значения коэффициента: абсолютное значение говорит о важности признака, а знак (плюс/минус) указывает на характер связи (прямая/обратная). - Статистическое тестирование: линейные модели могут быть изучены с помощью инструментов статистического тестирования. Таким образом, это позволяет формально говорить о статистической значимости того или иного фактора. - Эффективность на больших данных: линейная регрессия работает хорошо на больших наборах данных и может быть эффективно реализована	- Может улавливать нелинейные зависимости - В простых случаях легко интерпретировать, т. к. структура данных похожа на дерево решений
Недостатки	- Линейная зависимость: линейная регрессия предполагает линейную зависимость между признаками и целевой переменной, что может быть недостаточно для точного моделирования сложных отношений. - Чувствительность к выбросам: этот метод чувствителен к выбросам в данных	- Неустойчивость к изменениям данных: малые изменения в данных могут привести к существенным изменениям в структуре дерева, что делает модель неустойчивой. - Склонность к переобучению: решающие деревья могут склоняться к переобучению, особенно на данных с большим количеством признаков и глубокой структурой

проблемой [16]. Следует отметить, что при использовании чМГ получают, как правило, меньшее число ооцитов по сравнению с их количеством в циклах с рФСГ, однако частота наступления беременности в среднем не отличается в двух группах. С точки зрения возможного ограничения использования чМГ можно выделить изменения концентрации ЛГ в течение индуцированного цикла, что приводит к повышению концентрации прогестерона в преовуляторный период и неблагоприятному влиянию на исход лечебного цикла [17]. В циклах, где препараты с ЛГ-активностью вводили с начала стимуляции, зарегистрировано преовуляторное снижение уровня Р; напротив, в тех случаях, когда ЛГ-содержащие препараты применяли с середины фолликулярной фазы зарегистрировано его повышение [18]. Стоит отметить, что результаты линейной регрессии и решающего дерева показали снижение частоты наступления беременности при использовании аГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов во всех возрастных группах, что согласуется с результатами предыдущих исследований о негативном влиянии аГнРГ на лютеиновую фазу стимулированного цикла [19, 20].

Таким образом, исследование Л.В. Виноградова и соавт. продемонстрировало различия в динамике фолликуло- и стероидогенеза индуцированного цикла в зависимости от используемого индуктора овуляции. Изучение наиболее оптимального протокола стимуляции у пациенток до 37 лет представляется крайне актуальным, т. к. именно данная группа женщин является наиболее перспективной в отношении наступления беременности. Кроме этого, у пациенток до 37 лет, как правило, остается сохраненный овариальный резерв и, согласно приказу 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» МЗ РФ, именно такие женщины могут выступать кандидатами на лечение бесплодия методом ЭКО за счет средств ОМС³. Определение максимально эффективного протокола и препарата для овариальной стимуляции может в значительной степени снизить затраты на лечение и улучшить демографическую ситуацию в России.

Создание алгоритма, при помощи которого возможно повысить частоту наступления беременности за счет оптимизации корректируемых факторов, и определение максимально перспективной группы пациентов позволит более эффективно распределять бюджет ОМС на финансирование программ ЭКО, а также более качественно ориентировать пациентов по результативности лечения. На данном этапе исследования были изучены признаки, которые вносят максимальный вклад в результат программы ВРТ при помощи регрессионного анализа и алгоритма решающего дерева. Разница в получении результатов при применении разных алгоритмов может быть интерпретирована с точки зрения несовершенных математических подходов для создания данных моделей,

неоднородности выборки, а также ее относительно небольшого объема.

Использование более сложных систем, например искусственных нейронных сетей, с применением первых полученных результатов важности того или иного признака, отработанных на данной выборке с использованием регрессионного анализа и дерева решений, позволит улучшить прогностическую точность модели. Кроме этого, определение моделей пациентов, у которых может быть максимально эффективным тот или иной сценарий лечения с учетом клинко-экономической составляющей, с использованием алгоритмов МО также представляется крайне перспективным и может стать не только удобным вспомогательным инструментом врача для помощи в принятии решения, но и для оптимизации затрат пациентов/государства/центров ВРТ на лечение бесплодия.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что препарат рФСГ (фоллитропин-альфа, Гонал-ф) дает статистически значимый результат в двух из пяти доступных возрастных группах, фоллитропин-бета, корифоллитропин альфа – только в одной из пяти групп. Полученный результат коррелирует с общедоступными литературными данными, согласно которым применение рФСГ дает преимущество по количеству ооцитов. С точки зрения возможного ограничения использования чМГ можно выделить изменения концентрации ЛГ в течение индуцированного цикла, что приводит к повышению концентрации прогестерона в преовуляторный период и неблагоприятному влиянию на исход лечебного цикла.

Несмотря на значительные достижения в отношении создании систем на основе регрессионного анализа, их точность не превышает в среднем 65–70%. Таким образом, для повышения точности прогнозирования эффективности программы ВРТ требуются более качественные математические модели с интегральным подходом к решению задачи, а также дополнительные маркеры, позволяющие улучшить точность диагностики. К таким маркерам следует отнести различные инновационные способы оценки качества эмбриона и половых гамет, дополняющие прогностическую ценность данных анамнеза супружеской пары, параметров стимулированного цикла, эмбриологического этапа, а также стандартных способов оценки качества ооцитов и эякулята. Построение модели, включающей не только данные анамнеза супружеской пары, но и молекулярные маркеры с использованием сложных математических систем позволит не только определить наиболее точно максимально перспективные группы пациентов для проведения программы ЭКО, но и оптимизировать лечение в данных группах, а также повысить эффективность программ ВРТ за счет селекции максимально качественного эмбриона для переноса.



³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Список литературы / References

- Aristidou A, Jena R, Topol EJ. Bridging the chasm between AI and clinical implementation. *Lancet*. 2022;399(10325):620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00235-5).
- Barnett-Itzhaki Z, Elbaz M, Buttermann R, Amar D, Amitay M, Racowsky C et al. Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(10):2405–2412. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01908-1>.
- Yu SH, Wang HL. An Updated Decision Tree for Horizontal Ridge Augmentation: A Narrative Review. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2022;42(3):341–349. <https://doi.org/10.11607/prd.5031>.
- Carugo O. Hydrophobicity diversity in globular and nonglobular proteins measured with the Gini index. *Protein Eng Des Sel*. 2017;30(12):781–784. <https://doi.org/10.1093/protein/gzx060>.
- Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2328–2331. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19.
- Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertil Steril*. 2020;114(5):914–920. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.157>.
- Xu T, de Figueiredo Veiga A, Hammer KC, Paschalidis IC, Mahalingaiah S. Informative predictors of pregnancy after first IVF cycle using eIVF practice highway electronic health records. *Sci Rep*. 2022;12(1):839. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04814-x>.
- Orvieto R. Stop GnRH-agonist/GnRH-antagonist protocol: a different insight on ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01069-7>.
- Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017;107(3):641–648.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005>.
- Orvieto R, Kirshenbaum M, Galiano V, Zilberberg E, Haas J, Nahum R. Stop GnRH-Agonist Combined with Multiple-Dose GnRH-Antagonist for Patients with Elevated Peak Serum Progesterone Levels Undergoing Ovarian Stimulation for IVF: A Proof of Concept. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):357–361. <https://doi.org/10.1159/000508875>.
- Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD012693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693.pub2>.
- Bedenk J, Vrtacnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):89–100. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01622-7>.
- Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M. Antimüllerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. *Fertil Steril*. 2015;104(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.032>.
- Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, Bungum L, Pinborg A. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and -counseling. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1105–1113. <https://doi.org/10.1111/aogs.13334>.
- Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*. 2019;158(4):R139–R154. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0523>.
- Сыркашева АГ, Ибрагимова ЭО. Применение комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона/лютеинизирующего гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет*. 2016;12(7):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-74-78>.
- Syrkasheva AG, Ibragimova EO. Application of combined drug of recombinant follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone in programs of assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;12(7):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-74-78>.
- Hughes JN. Impact of 'LH activity' supplementation on serum progesterone levels during controlled ovarian stimulation: a systematic review. *Hum Reprod*. 2012;27(1):232–243. <https://doi.org/10.1093/humrep/der380>.
- Виноградова ЛВ, Мишиева НГ, Абубакиров АН, Левков ЛА, Мартынова МВ. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона. *Акушерство и гинекология*. 2014;11(1):88–95. Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Gormonalnye-osobennosti-ciklov-EKO-stimulirovannyh-chelovecheskim-menopauzalnym-gonadotropinom-i-rekombinatnym-FSG-v-protokolah-s-antagonistom-gonadot.html?ysclid=lnmyih8y29257675120>.
- Vinogradova LV, Mishieva NG, Abubakirov AN, Levkov LA, Martynova MV. Hormonal features of IVF cycles stimulated with human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;11(1):88–95. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Gormonalnye-osobennosti-ciklov-EKO-stimulirovannyh-chelovecheskim-menopauzalnym-gonadotropinom-i-rekombinatnym-FSG-v-protokolah-s-antagonistom-gonadot.html?ysclid=lnmyih8y29257675120>.
- Jiang Y, Wang L, Shen H, Wang B, Wu J, Hu K et al. The effect of progesterone supplementation for luteal phase support in natural cycle frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2023;119(4):597–605. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.12.035>.
- Alyasin A, Mehdinejadi S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(9):557–566. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738657>.

Информация об авторах:

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник, старший эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Татаурова Полина Дмитриевна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tataurovdp@gmail.com

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_kalinina@oparina4.ru

Information about the authors:

Julia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Senior Embryologist of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_makarova@oparina4.ru

Polina D. Tataurova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tataurovdp@gmail.com

Elena A. Kalinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Auxiliary Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kalinina@oparina4.ru

Насущный вопрос женского интимного ухода

Е.В. Дворянкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Л.Р. Сакания^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, sakania.luiz@yandex.ru

О.М. Кантин³, <https://orcid.org/0009-0002-0822-6285>

И.М. Корсунская^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

³ Балашихинский родильный дом; 143985, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Саввинская, д. 15

Резюме

Вульва и влагалище – это уникальная анатомическая область, чье строение и физиология меняются в течение всей жизни женщины. Наиболее заметные изменения гормонально опосредованы и связаны с наступлением половой зрелости, менструальным циклом, беременностью и менопаузой. С течением времени под воздействием различных факторов, таких как например гормоны, изменяется микробиом, что ведет к изменению pH. Также огромное влияние на микрофлору вульвы и влагалища, а значит, и на здоровье женщины, оказывают различные гигиенические практики и привычки. На сегодняшний день на рынке представлено огромное количество средств ухода и гигиенических средств, ориентированных на генитальную область женщин. Но, к сожалению, информация об их корректном применении и безопасности использования ограничена. Например, такие практики, как спринцевание и удаление лобковых волос, остаются достаточно широко распространенными, хотя существуют данные о их негативном влиянии на здоровье вульвы и влагалища. Несмотря на обилие специализированных средств интимной гигиены, сообщается об использовании общих средств ухода, которые не предназначены для генитальной области, а значит, могут вызывать раздражение, зуд и другие неприятные последствия. Зарубежные руководства по интимной гигиене женщин сводятся к рекомендации ежедневного очищения вульвы с помощью нежного гипоаллергенного жидкого средства для мытья. Требуется повышение уровня знаний женщин о рациональном выборе продуктов женской гигиены и неблагоприятных состояниях вульвы и влагалища для улучшения состояния их интимного здоровья.

Ключевые слова: интимный уход, женская гигиена, микробиота вульвы и влагалища, средства ухода, лактобактерии

Для цитирования: Дворянкова ЕВ, Сакания ЛР, Кантин ОМ, Корсунская ИМ. Насущный вопрос женского интимного ухода. *Медицинский совет.* 2023;17(15):39–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-327>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vital issue of intimate care for women

Evgeniya V. Dvoriankova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, sakania.luiz@yandex.ru

Oleg M. Kantin³, <https://orcid.org/0009-0002-0822-6285>

Irina M. Korsunskaya^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Balashikha Maternity Hospital; 15, Savvinskaya St., Balashikha, Moscow Region, 143985, Russia

Abstract

The vulva and vagina are a unique anatomical region, which anatomy and physiology changes throughout a woman's life. The most noticeable changes are hormone-mediated and are associated with the onset of puberty, menstrual cycle, pregnancy and menopause. The microbiome changes over time due to various factors, such as hormones, which leads to a change in pH. Various hygiene practices and habits also have a huge impact on the microflora of the vulva and vagina, and therefore on a woman's health. Today, the market offers a huge number of care and hygiene products designed for the genital area of women. But, unfortunately, information about their correct use and safety of use is limited. For example, various health behaviours, such as vaginal douching and pubic hair removal are still widely used, although there is some evidence of their negative impacts on the health of the vulva and vagina. Despite the abundance of specialized intimate hygiene products, the use of general care products that are not intended for the genital area and therefore can cause irritation, itching and other unpleasant effects is reported. Foreign guidelines for intimate female hygiene practices resolve itself to recommendations of daily vulva cleansing with a gentle hypoallergenic liquid wash. There is a need to increase women's awareness about rational choice of feminine hygiene products and disorders of the vulva and vagina to improve their intimate health.

Keywords: intimate care, feminine hygiene, microbiota of the vulva and vagina, care products, lactobacilli

For citation: Dvoriankova EV, Sakaniya LR, Kantin OM, Korsunskaya IM. Vital issue of intimate care for women. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):39–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-327>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Особенности строения и физиологии кожного покрова и слизистой вульвы и влагалища у женщин меняются на протяжении всей жизни. Наиболее заметные изменения гормонально опосредованы и связаны с наступлением половой зрелости, менструальным циклом, беременностью и менопаузой.

Нижний мочеполовой тракт является единственной частью женской анатомии, происходящей из всех трех эмбриологических слоев (эктодермы, энтодермы и мезодермы) [1]. Так, кожа лобка, половых губ, клитора и промежности происходит из эмбриональной эктодермы и покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, в ней расположены потовые и сальные железы, волосяные фолликулы. При этом толщина кожи и степень ороговения относительно высоки на лобке и больших половых губах, но уменьшаются в передних частях клитора и при переходе от внешней к внутренней поверхности малых половых губ.

Слизистая оболочка преддверия вульвы является единственной частью женских половых путей энтодермального происхождения [2]. Самый верхний слой этой области не ороговеет. Подлежащие слои отличаются нечеткой дифференцировкой клеток и не образуют четко разграниченных слоев, состоят из неплотно упакованных многогранных клеток, размеры и плотность оргanelл которых изменяются по мере того, как они мигрируют вверх из генеративного базального слоя.

Слизистая оболочка влагалища мезодермального происхождения покрыта не ороговым плоским эпителием, который отличается чувствительностью к циклическим изменениям профиля женских половых гормонов [2].

Также на протяжении жизни женщины вагинальный микробиом претерпевает существенные изменения из-за различных стрессоров, половых гормонов и привычек. В детстве pH влагалища нейтральный или щелочной, в нем преобладают анаэробные бактерии, дифтероиды, коагулазонегативные стафилококки, кишечная палочка и виды микоплазмы [3, 4]. Повышение уровня эстрогена, происходящее в период полового созревания, способствует гиперплазии эпителия слизистой оболочки влагалища и увеличивает содержание клеточного гликогена [3]. Эти изменения способствуют развитию вагинального микробиома, в котором доминируют *Lactobacillus sp.* во многих случаях, однако, это также сопровождается увеличением количества анаэробных видов, таких как *Atopobium* и *Prevotella* [3]. Многочисленные исследования показали, что у женщин репродуктивного возраста обычно в микробиоме доминирует один или несколько видов *Lactobacillus* или они обеднены лактобациллами [3, 4]. По мере приближения женщин к менопаузе снижение уровня циркулирующего эстрогена вызывает сдвиг в сторону обеднения лактобактериями микробиома с последующим повышением pH влагалища [3, 4].

Помимо естественных физиологических факторов значительное влияние на pH и микробиом влагалища, а следовательно, и здоровье женской половой системы оказывают гигиенические практики и привычки. Термин «привычки женской гигиены» охватывает широкий спектр практик, используемых для очищения женских половых органов и/или вокруг них. Наиболее хорошо изученная практика вагинальной гигиены – спринцевание – предполагает введение во влагалище воды и/или очищающих средств. Спринцевание связано с повышенным риском бактериального вагиноза, преждевременных родов и воспалительных заболеваний органов малого таза, которые могут привести к бесплодию [5, 6]. Было высказано предположение, что спринцевание изменяет микробное сообщество во влагалище, вызывая воспаление и предоставляя возможность патогенным бактериям проникнуть и колонизировать эту область [7].

Помимо вагинального спринцевания женщины также используют средства, специально предназначенные для интимной зоны, включая вагинальные средства для промывания, салфетки и спреи. Некоторые женщины также сообщают об использовании средств общего очищения, таких как детские салфетки, масла и увлажняющие кремы [8].

В некоторых группах населения до 95% женщин использовали хотя бы один продукт женской гигиены или практиковали его в области половых органов или вокруг нее [8], несмотря на то, что об их краткосрочных и долгосрочных последствиях для здоровья мало что известно. Тип и частота использования этих практик варьируются и могут быть связаны с личными предпочтениями или социальными, культурными и религиозными влияниями [9, 10].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ЖЕНСКОЙ ГИГИЕНЫ

В исследовании S.E. Crann et al. [8] обнаружили, что женщины, использовавшие какие-либо средства женской гигиены или практики, имели в 3 раза больше шансов сообщить о неблагоприятных состояниях здоровья, таких как бактериальный вагиноз, ИМП или ИППП. Это говорит о том, что зачастую женщины используют средства гигиены и ухода, в том числе и не специализированные для генитальной области, для борьбы с уже существующими неприятными симптомами. Не всегда пациентки обращаются за помощью к специалистам для назначения адекватного лечения и рационального ухода. При этом использование гигиенических и антисептических средств может быть результатом «вредного цикла», когда женщины чрезмерно часто моются, чтобы уменьшить зуд, запах и выделения. Однако такой подход может, напротив, приводить к развитию дополнительных симптомов, возникающих в результате чрезмерно частого мытья и связанного с этим нарушения нормального микробиома [8, 11].

Еще одна гигиеническая практика, которая может вызвать нежелательные последствия, – обширное

удаление волос на лобке, которое обычно проводилось только по культурным и религиозным причинам, стало более распространенным по эстетическим соображениям [12, 13]. Удаление волос может вызвать микротравмы кожи и последующее распространение инфекционных агентов по всей лобковой области [12]. Могут возникнуть серьезные последствия, включая вульвовагинальное раздражение и инфекцию, а также распространение инфекций, передающихся половым путем [14].

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТИМНОГО УХОДА

Тема интимной женской гигиены не получила достаточного внимания в медицинской литературе, что делает образование приоритетом. В 2011 г. Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) провел обширный поиск литературы с целью разработки научно обоснованных рекомендаций, предназначенных для гинекологов общего профиля, для улучшения первоначальной оценки и лечения кожных заболеваний вульвы и продолжает периодически их обновлять¹. Аналогичным образом комитет из Ближнего Востока и Центральной Азии (МЕСА) провел обширный поиск литературы, чтобы сформировать рекомендации по гигиене женских половых органов [15]. Оба руководства предлагают ежедневное очищение вульвы с помощью нежного гипоаллергенного жидкого средства для мытья.

Подходящими средствами являются моющие гели Гинокомфорт. Широкая линейка, состоящая из 5 видов геля, позволяет подобрать средство ухода женщинам с различными проблемами генитальной области, если таковые имеются. В состав всех видов геля входят молочная кислота и лактат натрия. Молочная кислота снижает жизнеспособность бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и поддерживает естественный кислый pH влагалища [16]. Лактат натрия удерживает pH среды интимной зоны в нужном диапазоне. Также интерес представляют такие компоненты моющего геля, как глицирризиновая кислота, гиалуроновая кислота, пантенол, экстракт мальвы, экстракт чайного дерева, экстракт пиона.

Экстракт пиона хорошо известен в традиционной медицине своим противовоспалительным действием, включая ингибирование активации макрофагов и регуляцию иммунных клеток, обладает успокаивающим и смягчающим действием [17]. Масло чайного дерева обычно используется местно для лечения инфекций, оно также обладает эстрогенной и антиандрогенной активностью².

Экстракт мальвы традиционно использовался для лечения различного спектра заболеваний, поскольку обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием [18]. Пантенол широко известен своими регенерирующими и успокаивающими свойствами. Гиалуроновая кислота – это природное вещество, встречающееся в тканях человека, которое проявляет

водосвязывающие свойства и, таким образом, регулирует содержание влаги в тканях. Она часто применяется в качестве увлажняющего агента в том числе и вагинально при атрофии и сухости [19]. Глицирризиновая кислота – один из основных компонентов корня солодки, который давно и широко применяется благодаря многим своим терапевтическим эффектам. В частности, глицирризиновая кислота демонстрирует противовирусную и антибактериальную активность. Она также обладает противовоспалительным эффектом за счет ингибирования ряда воспалительных цитокинов [20]. Как следует из вышеперечисленного, состав моющих гелей Гинокомфорт подобран так, чтобы поддерживать естественную микробиоту вульвы и влагалища, кислый pH и при наличии неприятных симптомов увлажнять, успокаивать и восстанавливать поврежденные ткани генитальной области. Гели можно подобрать для пациенток различных возрастов и с разнообразными жалобами. Так, для ежедневного ухода за интимной зоной подойдет гель Комплексный. Пациенткам с чувствительной кожей или беременным подойдет моющий гель Сенситив. Для женщин в предменопаузе, менопаузе или с жалобами на неприятные ощущения могут быть рекомендованы гели Увлажняющий или Успокаивающий.

В линейку средств Гинокомфорт помимо моющих гелей входят и интравагинальные гели, которые демонстрируют свою эффективность как увлажняющие средства и способствуют восстановлению нормальной микробиоты влагалища [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире женщины используют различные средства интимной гигиены в рамках ежедневного очищения. На эту практику влияют многие факторы, включая личные предпочтения, культурные нормы, религиозные обычаи и рекомендации специалистов здравоохранения. Хотя существует множество литературных источников о вагинальной среде, мало что известно об области вульвы и о том, как правила личной гигиены могут повлиять на ее биологическую и физиологическую стабильность. В частности, в медицинской литературе мало публикаций об интимной женской гигиене, поскольку она связана с наружными местными промываниями и ролью интимной женской гигиены в устранении неприятных симптомов и поддержании общего интимного здоровья.

В последнее время на рынке наблюдается рост количества средств для интимной гигиены для женщин, что делает эту тему актуальной для широкого круга женщин и медицинских работников. Увеличивая знания о продуктах женской гигиены, вагинальном микробиоме и неблагоприятных состояниях влагалища, женщины смогут сделать осознанный выбор в отношении использования этих продуктов для оптимизации своего репродуктивного здоровья.



Поступила / Received 31.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2023
Принята в печать / Accepted 29.08.2023

¹ Royal College of General Practitioners. UK National Guideline on the Management of Vulval Conditions. Available at: <https://www.bashh.org/documents/UK%20national%20guideline%20for%20the%20management%20of%20vulval%20conditions%202014.pdf>.

² Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK501922/toc/>.

Список литературы / References

- Sargeant P, Moate R, Harris JE, Morrison GD. Ultrastructural study of the epithelium of the normal human vulva. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1996;28(2): 161–170. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8964040/>.
- Woodruff JD, Friedrich EG. The vestibule. *Clin Obstet Gynecol*. 1985;28(1): 134–141. <https://doi.org/10.1097/00003081-198528010-00016>.
- Auriemma RS, Sciariti R, del Vecchio G, Liscardi A, Verde N, Pirchio R et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:686167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.686167>.
- Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients*. 2020;12(2):419. <https://doi.org/10.3390/nu12020419>.
- Cottrell BH. An Updated Review of Evidence to Discourage Douching. *MCN Am J Matern Nurs*. 2010;35(2):102–107. <https://doi.org/10.1097/NMC.0b013e3181cae9da>.
- Yıldırım R, Vural G, Koçoğlu E. Effect of vaginal douching on vaginal flora and genital infection. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2020;21(1):29–34. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0135>.
- Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health*. 2017;13(3):58–67. <https://doi.org/10.1177/1745505717731011>.
- Crann SE, Cunningham S, Albert A, Money DM, O'Doherty KC. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: A national cross-sectional survey. *BMC Women's Health*. 2018;18(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0543-y>.
- Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health*. 2017;13(3):58–67. <https://doi.org/10.1177/1745505717731011>.
- Jenkins AL, Crann SE, Money DM, O'Doherty KC. "Clean and fresh": Understanding women's use of vaginal hygiene products. *Sex Roles*. 2018;78:697–709. <https://doi.org/10.1007/s11199-017-0824-1>.
- Sabo MC, Balkus JE, Richardson BA, Srinivasan S, Kimani J, Anzala O et al. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210825>.
- Trager JD. Pubic hair removal—pearls and pitfalls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006;19(2):117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.01.051>.
- Rowen TS, Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, Shindel AW, Breyer BN. Pubic hair grooming prevalence and motivation among women in the United States. *JAMA Dermatol*. 2016;152(10):1106–1113. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2154>.
- DeMaria AL, Flores M, Hirth JM, Berenson AB. Complications related to pubic hair removal. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):528.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.036>.
- Arab H, Almadani L, Tahlak M, Chawia M. The Middle East and Central Asia guidelines on female genital hygiene. *BMJ Middle East*. 2015;19:99–106. Available at: https://www.researchgate.net/publication/305032196_the_middle_east_and_central_asia_guidelines_on_female_genital_hygiene.
- O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-200>.
- Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony. *Pharmacol Ther*. 2020;207:107452. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107452>.
- Batiha GE, Tene ST, Teibo JO, Shaheen HM, Oluwatoba OS, Teibo TKA et al. The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of malva sylvestris: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023;396(3):421–440. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02329-w>.
- Gold D, Nicolay L, Avian A, Greimel E, Balic M, Pristauz-Telsnigg G et al. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2023;167:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.013>.
- El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Prasad Devkota H. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020;10(3):352. <https://doi.org/10.3390/biom10030352>.
- Чушков ЮВ. Новый подход в лечении и профилактике нарушений биоциноза влагалища. *Фарматека*. 2011;13(226):58–62. Режим доступа: <https://new.pharmateca.ru/articles/Novyi-podhod-k-lecheniu-i-profilaktike-narusenii-biocenoza-vlagalisha.html>.
- Чушков ЮВ. A new approach for the treatment and prevention of vaginal biocenosis disorders. *Фарматека*. 2011;13(226):58–62. (In Russ.) Available at: <https://new.pharmateca.ru/articles/Novyi-podhod-k-lecheniu-i-profilaktike-narusenii-biocenoza-vlagalisha.html>.
- Игнатовский АВ, Соколовский ЕВ. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(1):56–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-v-terapii-patologii-vulvy-i-vlagalisha>.
- Ignatovsky AV, Sokolovsky EV. New possibilities in therapy of the vulva and the vagina. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(1):56–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-v-terapii-patologii-vulvy-i-vlagalisha>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, Е.В. Дворянкова

Написание текста – И.М. Корсунская, Е.В. Дворянкова

Обзор литературы – И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания

Редактирование – О.М. Кантин, Е.В. Дворянкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Evgeniya V. Dvoriankova

Text development – Irina M. Korsunskaya, Evgeniya V. Dvoriankova

Literature review – Irina M. Korsunskaya, Luiza R. Sakaniya

Editing – Oleg M. Kantin, Evgeniya V. Dvoriankova

Информация об авторах:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; dvoriankova@mail.ru

Сакания Луиза Руслановна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; sakania.luiz@yandex.ru

Кантин Олег Михайлович, врач – акушер-гинеколог, Балашихинский родильный дом; 143985, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Саввинская, д. 15

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; dvoriankova@mail.ru

Luiza R. Sakaniya, Junior Researcher, STD and Skin Physician, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; STD and Skin Physician, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznievskaya St., Moscow, 127473, Russia; sakania.luiz@yandex.ru

Oleg M. Kantin, Obstetrician-Gynecologist, Balashikha Maternity Hospital; 15, Savvinskaya St., Balashikha, Moscow Region, 143985, Russia

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Изучение роли различных методов диагностики у пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки

Л.Ю. Карахалис^{1,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

В.С. Петренко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1428-3190>, valentinapetrenko25@gmail.com

С.И. Петренко², <https://orcid.org/0000-0002-346-3484>, sipetr@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Центр кольпоскопии и цервикальной патологии; 350089, Россия, Краснодар, проспект Чекистов, д. 42

³ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2

Резюме

Введение. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, предшествующие плоскоклеточному раку, подлежат активному выявлению с целью их устранения. Основным фактором канцерогенеза является инфицирование женщины вирусом папилломы человека (ВПЧ), который является необходимой частью для создания предопухолевого и злокачественного фенотипа. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, которые предшествуют развитию плоскоклеточного рака, должны активно выявляться для своевременного их лечения. Выявление пациенток с ВПЧ является важным компонентом последующей терапии. В качестве одного из компонентов терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, применяют инозин пранобекс. **Цель.** Изучить роль различных методов диагностики у женщин с доброкачественными и неопластическими процессами шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 311 женщин, возраст которых составил 21–64 года. Проведены кольпоскопия, цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование, биопсия, эксцизия шейки матки с гистологическим исследованием биоптата.

Результаты. ВПЧ-16 чаще выявляли при злокачественных новообразованиях и CIN 3, ВПЧ-31 и -33 чаще выявляли при CIN 2 и CIN 3, ВПЧ-18 выявлен у пациенток с CIN 1, CIN 2, CIN 3, злокачественными и доброкачественными новообразованиями при биопсии. CIN 1 при эксцизии подтвердилась у 17,07%, CIN 2 у 31,88%, CIN 3 у 66,67%. Изучая распространенность различных типов ВПЧ, мы выявили, что установленная очередность рекомендуемых исследований, заключающаяся в проведении расширенной кольпоскопии, цитологии и определении при необходимости типов ВПЧ, не всегда соответствует полученным данным биопсии и данным гистологии эксцизионного материала шейки матки. Окончательный результат, по нашим данным, можно поставить после проведения эксцизии шейки матки и гистологического анализа полученного материала.

Выводы. Окончательный диагноз ставится после эксцизионной биопсии шейки матки. Высокая распространенность ВПЧ разных типов ставит вопрос о необходимости проведения комплексной терапии с включением препарата инозин пранобекс.

Ключевые слова: цервикальные интраэпителиальные неоплазии, методы диагностики, вирус папилломы человека, дисплазия шейки матки, CIN 1

Для цитирования: Карахалис ЛЮ, Петренко ВС, Петренко СИ. Изучение роли различных методов диагностики у пациенток с доброкачественными и неопластическими заболеваниями шейки матки. *Медицинский совет.* 2023;17(15):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-335>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of the role of various diagnostic methods in patients with benign and neoplastic cervical diseases

Ludmila Yu. Karakhalis^{1,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Valentina S. Petrenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1428-3190>, valentinapetrenko25@gmail.com

Sergey I. Petrenko², <https://orcid.org/0000-0002-2346-3484>, sipetr@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Centre for Colposcopy and Cervical Pathology; 42, Chekistov Ave., Krasnodar, 350089, Russia

³ Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh Partizan St., Prikubansky Intracity District, Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Introduction. Cervical intraepithelial neoplasias that have been recognized as a precursor of squamous cell carcinoma are subject to active detection for the purpose of eradication. Human papillomavirus (HPV) exposure of women is the major risk factor for carcinogenesis, which is a necessary part for the formation of a pre-tumour and malignant phenotype. Cervical intraepithelial neoplasias that precede the development of squamous cell carcinoma should be actively detected and treated

early. The identification of patients with HPV is an important part of subsequent therapies. Inosine pranobex is used as one of the components of the treatment of HPV-associated diseases.

Aim. To study the role of various diagnostic methods in patients with benign and neoplastic cervical processes.

Materials and methods. The study included 311 women who were 21–64 years old. Colposcopy, cytological examination, HPV testing, preliminary biopsy, cervical excise with histological evaluation of tissue sampling were carried out.

Results. HPV 16 was more often detected in a malignant tumour and CIN 3; HPV type 31 and 33 were more often detected in CIN 2 and CIN 3; HPV type 18 was detected in almost all patient with CIN, and malignant and benign neoplastic disorders in preliminary biopsy, that was not typical of results of the excision. In excision CIN 1 were confirmed in 17.07%, CIN 2 in 31.88%, CIN 3 in 66.67%. Preliminary results of benign process in 6.67% turned out to be CIN 1, and in 6.67% – CIN 2, that confirms the need for a comprehensive evaluation. Studies of prevalence of various types of HPV showed that the established sequence of recommended tests, which consists of extended colposcopy, cytology and identification of HPV types, if necessary, does not always correspond to the biopsy results and histological findings on cervical excision specimens. According to our sources, the final result can be determined after excision procedure of cervical tissue and histological examination of the tissue obtained.

Conclusion. No strong correlations between examination methods and cervical pathology have been revealed. The final diagnosis is made after cervical biopsy. High prevalence of different types of HPV raises the question of need for complex therapy with inclusion the inosine pranobex.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, diagnostic methods, human papilloma virus

For citation: Karakhalis LYu, Petrenko VS, Petrenko SI. Study of the role of various diagnostic methods in patients with benign and neoplastic cervical diseases. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(15):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-335>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является уникальной моделью ассоциированного с вирусной инфекцией канцерогенеза [1, 2]. Уникальность этой модели определяется постоянным присутствием в опухолевых клетках экзогенной генетической информации, обладающей трансформирующим потенциалом.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, предшествующие плоскоклеточному раку, подлежат активному выявлению с целью их устранения, т. к. лечение больных с этой патологией является реальной вторичной профилактикой рака шейки матки, способствуя значительной экономии средств, затрачиваемых на лечение больных [3]. В результате комплексных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований выявлено, что основным фактором канцерогенеза является инфицирование женщины вирусом папилломы человека (ВПЧ). Папиллома-вирусная инфекция лежит в основе патогенеза предопухолевого и злокачественного фенотипа. Различные типы ВПЧ имеют неодинаковый онкогенный потенциал, в связи с чем они подразделяются в группы высокого и низкого онкогенного риска, увеличивая частоту репродуктивных потерь и бесплодия [4, 5]. В качестве одного из компонентов терапии используется инозин пранобекс, что нашло свое отражение в научных исследованиях [6, 7] и в клинических рекомендациях 2020 г. «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Этот препарат путем стимуляции врожденного иммунитета вызывает усиление ответной иммунной реакции макроорганизма.

Цель исследования – изучить роль различных методов диагностики у женщин с доброкачественными и неопластическими процессами шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 311 женщин, обратившихся в Центр кольпоскопии и цервикальной патологии (директор С.И. Петренко) для проведения обследования, возраст которых был в диапазоне от 21 до 64 лет. Пациентки были разделены на пять групп: 1-ю группу ($n = 31$, 9,97%) составили пациентки, данные гистологии у которых соответствовали цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) 1-й степени; 2-ю группу ($n = 50$, 16,08%) – пациентки, данные гистологии у которых соответствовали CIN 2; 3-ю группу ($n = 120$, 38,58%), соответственно, CIN 3; 4-ю ($n = 96$, 30,87%) – пациентки, данные гистологии у которых соответствовали доброкачественным заболеваниям (ДЗ), имеющим коды N72 (воспалительная болезнь шейки матки) – 4A ($n = 10$, 10,41%), N86 (эрозия и эктропион шейки матки) – 4B ($n = 29$, 30,21%), N88 (другие невоспалительные болезни шейки матки) – 4C ($n = 57$, 59,38%); в 5-й группе ($n = 14$, 4,50%) данные гистологии соответствовали злокачественным новообразованиям (ЗНО), имеющим коды C53 (злокачественные новообразования шейки матки/внутренней части) – 5A ($n = 4$, 28,57%) и D06 (карцинома in situ шейки матки) – 5B ($n = 10$, 71,43%).

Критерии включения: пациентки возраста 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие. Критерии исключения: пациентки моложе 18 лет, наличие инфекций, передаваемых половым путем, не подписавшие информированное согласие.

Пациенткам проводилось цитологическое исследование, кольпоскопия на аппарате Leisegang 3ML по стандартной методике [8], определение наличия типов ВПЧ, биопсия с гистологическим исследованием и последующая лечебно-диагностическая эксцизия шейки матки

с проведением морфологического анализа. Дизайн обследования состоял в следующем:

1. На первом этапе оценивали визуально слизистую шейки матки, брали материал для цитологического исследования и проводили кольпоскопию.
2. При изменениях в цитологическом мазке проводили биопсию шейки матки и определяли тип ВПЧ и его количественную нагрузку.
3. Результаты исследования биоптата шейки матки были представлены полиморфной гистологической картиной, в т. ч. и наличием доброкачественных заболеваний (ДЗ).
4. В зависимости от полученных результатов формировалась группа пациенток для проведения эксцизии шейки матки. Показаниями для эксцизионного лечения были: подтвержденные или предполагаемые CIN 2 и CIN 3; зона трансформации 3-го типа при наличии поражения; возраст пациенток старше 40 лет; подозрение на железистую патологию; расхождение между кольпоскопической, цитологической и гистологической картинами.

Необходимо отметить, что часть пациенток обращалась с имеющимися данными предварительного обследования.

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 13.3 (Tibco, USA). Рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение. Для анализа категориальных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях статистического анализа принят уровень статистической значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчетные показатели среднего возраста 311 обследованных пациенток показали, что он составил $35,58 \pm 7,8$ года. Средний возраст в группах и подгруппах представлен на рис. 1: в 1-й группе он составил $37,3 \pm 6,7$ года; в 2-й – $33,7 \pm 6,98$ года; в 3-й группе – $34,4 \pm 7,4$ года; в 4А подгруппе – $37,3 \pm 7,6$ года; в 4В подгруппе – $34,5 \pm 8,1$ года; в 4С подгруппе – $37,98 \pm 8,4$ года; в 5А подгруппе – $47,5 \pm 14,9$ года и в 5В подгруппе – $36,7 \pm 11,2$ года. Статистически значимых отличий между всеми группами нами выявлено не было.

В зависимости от принадлежности к той или иной группе проведен анализ полученных до проведения эксцизии шейки матки данных по выявлению вируса папилломы человека, что показано в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что ВПЧ 16-го типа чаще всего сочетался со злокачественными заболеваниями (78,57%) и CIN 3 (56,67%); ВПЧ 31-го типа с CIN 2 (18,0%) и CIN 3 (16,67%); ВПЧ 18-го типа с CIN 1 (9,68%) и CIN 2 (8,0%), а ВПЧ 33-го типа с CIN 3 (15,0%) и CIN 1 (12,9%). Другие типы ВПЧ чаще были выявлены у пациенток с CIN 3 (38,33%) и CIN 1 (35,48%).

Полученные результаты были проанализированы, и проведено их сравнение с данными гистологического исследования биоптата (табл. 1, 2). Выявленные диагнозы при проведении биопсии не всегда совпадали с данными гистологического исследования эксцизионного материала биопсии шейки матки.

Рисунок 1. Средний возраст в группах

Figure 1. Average age in the groups

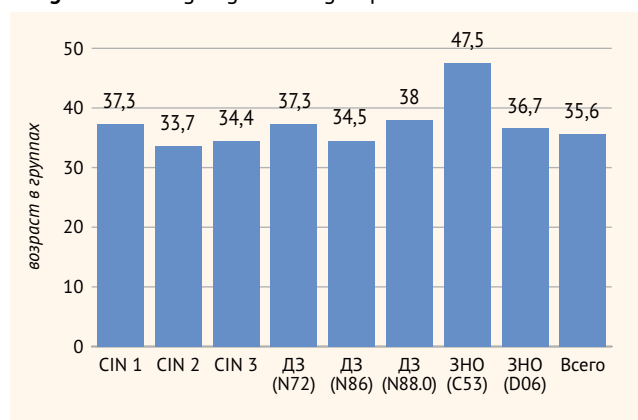


Таблица 1. Наличие типов ВПЧ в группах исследования

Table 1. Presence of HPV types in the study groups

Группа	Тип ВПЧ									
	16		31		18		33		Другие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	6	19,35	1	3,23	3	9,68	4	12,9	11	35,48
2	22	44,0	9	18,0	4	8,0	5	10,0	17	34,0
3	68	56,67	20	16,67	7	5,83	18	15,0	46	38,33
4	16	16,67	7	7,29	3	3,13	3	3,13	12	12,5
4A	5	50,0	1	10,0	1	10,0	0	0	5	50,0
4B	5	17,24	1	3,45	1	3,45	2	6,9	6	20,69
4C	6	10,53	5	8,77	1	1,75	1	1,75	17	29,82
5	11	78,57	2	14,29	1	7,14	1	1,75	3	21,43
5A	3	75,0	0	0	0	0	0	0	1	25,0
5B	8	80,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0	2	20,0

Анализ данных гистологического исследования биоптата шейки матки показал, что ВПЧ 16-го типа при ЗНО определяли в 100% случаев, при CIN 3 у 54,76%; ВПЧ 31-го типа был выявлен у пациенток с CIN 3 (15,48%) и CIN 2 (14,49%); ВПЧ 18-го типа в 100% случаев при ЗНО, ДЗ и CIN 1, а также у 91,3% при CIN 2 и 90,48% у пациенток с CIN 3; ВПЧ 33-го типа соответствовал только пациенткам с CIN 2 (13,04%) и CIN 3 (16,67%); другие типы ВПЧ чаще были выявлены при ЗНО (100%) и при CIN 2 (37,68%).

Таким образом, по данным гистологического исследования биоптата шейки матки, ВПЧ 16-го типа чаще соответствовал ЗНО и CIN 3, как и ВПЧ 31-го и 33-го типа в обоих случаях чаще выявляли при CIN 2 и CIN 3. ВПЧ 18-го типа выявлен практически у всех пациенток с CIN, ЗНО и ДЗ при анализе данных, что не выявлено при анализе результатов гистологии эксцизионного материала. Другие типы ВПЧ и по результатам гистологического исследования биоптата шейки матки, и в клинических группах (1, 2, 3, 4, 5-я) встречались практически с одинаковой частотой.

CIN 1, выявленная при исследовании биопсийного материала шейки матки, подтвердилась при гистологическом

● **Таблица 2.** Выявленные типы ВПЧ, соответствующие данным гистологического исследования биоптатов шейки матки
 ● **Table 2.** Identified HPV types corresponding to the histological findings on cervical bioptic specimens

Данные гистологического исследования биоптата шейки матки	Типы ВПЧ									
	16		31		18		33		Другие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CIN 1, n = 41	11	26,83	1	2,44	41	100	0	0	15	36,59
CIN 2, n = 69	30	43,48	10	14,49	63	91,3	9	13,04	26	37,68
CIN 3, n = 84	46	54,76	13	15,48	76	90,48	14	16,67	27	32,14
ДЗ, n = 15	1	11,11	0	0	15	100	0	0	2	13,3
ЗНО, n = 1	1	100	0	0	1	100	0	0	1	100

исследовании эксцизионного материала у 7 пациенток (17,07%), при этом из этой группы больных CIN 2 была выявлена у 3 (7,32%), CIN 3 у 6 (14,63%), ДЗ у 24 (58,54%), ЗНО у 1 (2,44%) пациенток с CIN 1.

CIN 2 подтвердилась у 22 пациенток (31,88%), выявлена CIN 1 у 10 (14,49%), CIN 3 у 22 (31,88%), ДЗ у 13 (18,84%), ЗНО у 2 (2,9%) у пациенток с CIN 2.

CIN 3 подтвердилась у 56 (66,67%) пациенток, выявлена CIN 1 у 3 (3,57%), CIN 2 у 7 (8,33%), ДЗ у 13 (15,48%), ЗНО у 5 (5,95%) из числа пациенток с CIN 3.

ДЗ подтвердились у 12 (80,0%), выявлена CIN 1 у 1 (6,67%), CIN 2 у 1 (6,67%), ЗНО не выявлены.

ЗНО исходно выявлены только у одной пациентки, а гистологически при анализе эксцизионного материала подтверждены у 14. У шести пациенток из этого числа (42,86%) биопсию шейки матки не выполняли.

Проведению биопсии предшествует цитологическое исследование экзо- и эндоцервикса и кольпоскопия. Данные цитологического и гистологического исследования биоптата шейки матки представлены в *табл. 3*.

Анализ данных *табл. 3* показал, что цитология не может рассматриваться в отрыве от данных кольпоскопии, биопсии и других методов. Только сочетанное их применение позволяет определиться с дальнейшей тактикой.

Проведено сравнение данных кольпоскопии и результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки (*рис. 2*).

Кольпоскопическая картина у исследуемых пациенток представлена аномальной кольпоскопической картиной

1-й и 2-й степеней (АКК-1, АКК-2), неспецифической кольпоскопической картиной (АККН), другой кольпоскопической картиной (ДКК) и нормальной кольпоскопической картиной (норма).

Сравнение данных кольпоскопии и гистологического исследования эксцизионного материала шейки матки представлено в *табл. 4*.

Наибольший интерес представляют гистологически подтвержденные результаты доброкачественного анализа эксцизионного биоптата шейки матки: нормальная кольпоскопическая картина была выявлена только у 4,2% обследованных и у 1,0% – неспецифическая. Подавляющее большинство пациенток с ДЗ шейки матки и патологическим цитологическим исследованием исходно имели при кольпоскопии АКК-1 (57,3%) и АКК-2 (35,4%).

Данные цитологического исследования экзо- и эндоцервикса и гистологического исследования эксцизионного материала шейки матки представлены в *табл. 5*.

По нашим данным, гистологически подтвержденные ЗНО были представлены NILM (у 2,46%) и L-SIL (у 3,51%) больных.

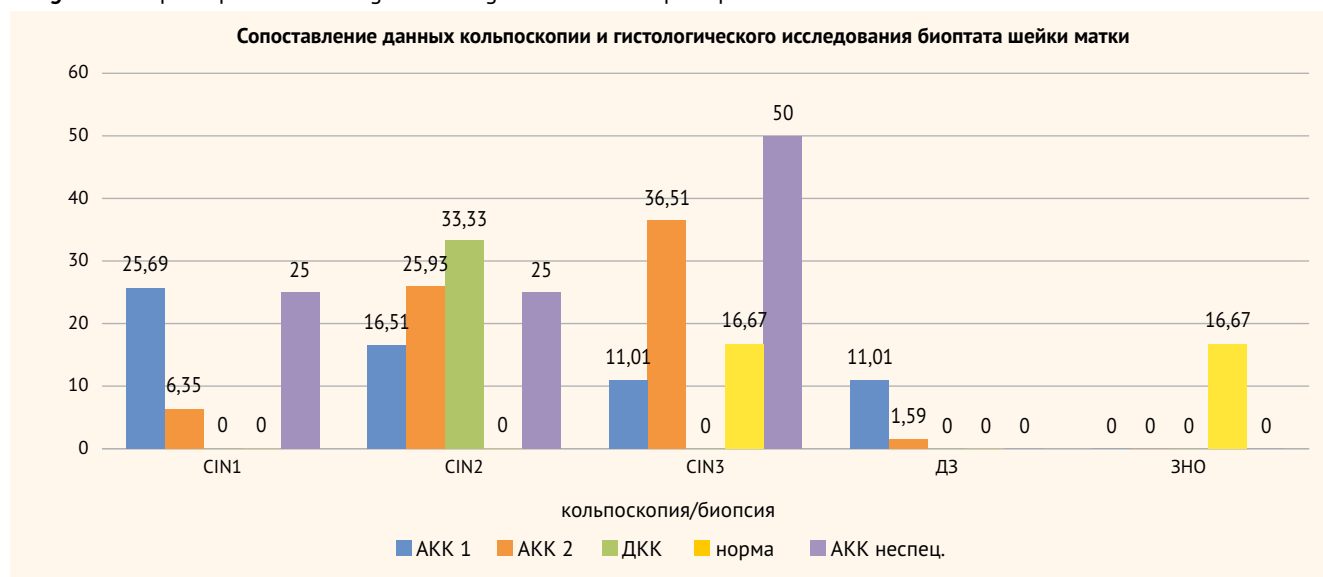
Проведено сопоставление результатов кольпоскопической картины и соответствующих им типов ВПЧ (*табл. 6*). Анализ частоты выделенных типов ВПЧ проводили в зависимости от результата полученной кольпоскопической картины: АКК-1 – у 109 пациенток, АКК-2 – у 189, АККН – у 4, норма – у 6, ДКК – у 3 исследуемых.

Были выявлены связи с АКК-2 и определяемым у 52,91% пациенток при этом ВПЧ 16-го типа. При

● **Таблица 3.** Данные цитологического и гистологического исследования биоптата шейки матки
 ● **Table 3.** Cytological and histological findings on cervical bioptic specimens

Гистологическое заключение биоптата шейки матки	Цитология											
	NILM		L-SIL		H-SIL		ASC-US		ASC-H		Нет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CIN 1	20	48,8	14	34,2	5	12,2	1	2,4	0	0	1	2,4
CIN 2	30	43,5	8	11,6	24	34,8	4	5,8	1	1,5	2	2,9
CIN 3	32	38,1	18	21,4	29	34,5	2	2,4	1	1,2	2	2,4
ДЗ	10	66,7	2	13,3	2	13,3	0	0	0	0	1	6,7
ЗНО	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- **Рисунок 2.** Данные кольпоскопии и гистологического исследования биоптата шейки матки женщин
- **Figure 2.** Colposcopic and histological findings on cervical biopptic specimens in women



- **Таблица 4.** Сравнение данных кольпоскопии и гистологического исследования эксцизионного материала шейки матки
- **Table 4.** Comparison of colposcopic and histological findings on cervical excision specimens

Гистология	Результаты кольпоскопии									
	АКК-1		АКК-2		ДКК		Норма		АКК несп.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CIN 1	20	64,52	9	29,03	1	3,23	1	3,23	0	0
CIN 2	17	34,0	33	66,0	0	0	0	0	0	0
CIN 3	15	12,5	101	84,17	0	0	1	0,83	3	2,5
ДЗ	55	57,29	34	35,42	2	2,08	4	4,17	1	1,04
ЗНО	2	14,29	12	85,71	0	0	0	0	0	0

АКК-1 ВПЧ 16-го типа был выявлен у 16,51%; ВПЧ 31-го типа был определен у 15,87 и 7,34% соответственно. Необходимо отметить, что и при нормальной картине кольпоскопии у двух пациенток был выявлен ВПЧ 16-го типа и у одной ВПЧ 31-го типа. ВПЧ 33-го типа был определен у 5,5% при АКК-1 и у 13,23% при АКК-2. ВПЧ 18-го типа, соответственно, определялся у 4,59 и у 6,35%. Другие типы ВПЧ соответствовали результатам кольпоскопии АКК-1 у 35,78% и АКК-2 у 32,8%. У трех пациенток с другими типами ВПЧ также выявлена нормальная кольпоскопическая картина.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распространенности различных типов ВПЧ нами выявлено, что чаще всего ВПЧ 16-го типа выделяли в 5-й группе, в которой данные гистологии полученного эксцизионного материала соответствовали ЗНО – у 78,57%, и в 3-й группе, данные гистологии эксцизионного материала в которой соответствовали CIN 3 – у 56,67%.

- **Таблица 5.** Данные цитологического исследования экзо- и эндоцервикса и гистологического исследования эксцизионного материала шейки матки

- **Table 5.** Cytological findings on the exo- and endocervix and histological findings on cervical excision specimens

Цитология	Гистология									
	CIN 1		CIN 2		CIN 3		ДЗ		ЗНО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
NILM	18	14,75	17	13,93	28	22,95	56	45,9	3	2,46
L-SIL	6	10,53	11	19,3	18	31,58	20	35,09	2	3,51
H-SIL	6	5,45	18	16,36	67	60,91	12	10,91	7	6,36
ASC-US	1	8,33	3	25,0	4	33,3	4	33,3	0	0
ASC-H	0	0	1	25,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0
Нет	0	0	0	0	2	33,33	3	50,0	1	16,67

- **Таблица 6.** Сравнение данных кольпоскопии и выделенных типов ВПЧ

- **Table 6.** Comparison of colposcopic findings and identified HPV types

Результаты кольпоскопии	Типы ВПЧ									
	16		31		18		33		Другие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АКК-1	18	16,51	8	7,34	5	4,59	6	5,5	39	35,78
АКК-2	100	52,91	30	15,87	12	6,35	25	13,23	62	32,8
АККН	3	75,0	0	0	1	25,0	0	0	0	0
Норма	2	33,33	1	16,67	0	0	0	0	3	50,0
ДКК	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33,33

При этом частота выделения ВПЧ 31, 18, 33-го типов в этих же группах была ниже: ВПЧ 31-го типа в 3-й группе был выделен у 16,67% и в 5-й группе у 14,29%; ВПЧ-18, соответственно, у 5,83 и у 7,14%; ВПЧ-33, соответственно, у 15,0 и 1,75%. Другие типы ВПЧ чаще были выделены в 3-й группе (38,33%) с CIN 3; в 1-й группе (35,48%) с CIN 1; в 2-й группе (34,0%) с CIN 2. В 5-й группе среди пациенток с данными гистологии эксцизионного материала, соответствующими ЗНО, другие типы ВПЧ были выделены у 21,43%. При этом в 4-й группе данные гистологии, соответствующие ДЗ, другие типы ВПЧ были выделены у 12,5%.

Изучая распространенность различных типов ВПЧ, нами выявлено, что установленная очередность рекомендуемых исследований, заключающаяся в проведении расширенной кольпоскопии, цитологии и определении при необходимости типов ВПЧ, не всегда соответствует полученным данным биопсии и данным гистологии эксцизионного материала шейки матки. Окончательный результат, по нашим данным, можно поставить после проведения эксцизии шейки матки и гистологического анализа полученного материала. По всей видимости, выбор места биопсии и объем полученного материала не всегда позволяют дать правильную оценку и поставить правильный диагноз. Анализ полученных данных в группах демонстрирует необходимость выделения дополнительных критериев обследования.

В 3-й группе пациентки с CIN 3 после изучения результатов биопсии шейки матки в 38,1% имели цитологию NILM; 21,4% – L-SIL; 34,5% – H-SIL; 2,4% – ASC-US и 1,2% – ASC-H. Сравнение данных гистологии эксцизионного материала шейки матки и кольпоскопии показало, что АКК-1 в 3-й группе была у 12,5%; АКК-2 у 84,17%; АКК неспецифическая у 2,5% и нормальная кольпоскопическая картина – у 4,17%. Проведено сравнение цитологии и данных гистологии эксцизионного материала шейки матки (процент данных цитологии, соответствующий CIN 3): NILM выявлена у 22,95%; L-SIL у 31,58%; H-SIL у 60,91%; ASC-US у 33,3% и ASC-H у 25,0%. При биопсии частота цитологии, соответствующая NILM, была выше, чем при сопоставлении с результатами гистологии эксцизионного материала, в 1,7 раза (38,1 и 22,95% соответственно), а L-SIL и H-SIL ниже в 1,5 и 1,8 раза соответственно. Увеличилась частота определения ASC-US и ASC-H после изучения гистологии эксцизионного материала шейки матки в 13,9 и 20,8 раза соответственно.

Особый интерес вызвала 4-я группа (доброкачественные заболевания), т. к. при проведении кольпоскопии АКК-1 была у 57,29% и АКК-2 у 35,42%, неспецифическая АКК выявлена у 1,04% и ДКК у 2,08%. Нормальная кольпоскопическая картина была определена только у 4,17%. Полученные данные и послужили поводом для расширенного обследования среди этих пациенток. При этом результаты цитологии в 4-й группе были следующими: NILM был 66,7%; L-SIL у 13,3%; H-SIL у 13,3% при отсутствии результатов исследования на цитологию у 6,7%. Проведенная биопсия в 4-й группе соответствовала CIN 1 у 6,67%; CIN 2 – у 6,67%; CIN 3 у 6,67% и норме у 40,0%. Сравнение данных цитологического исследования и гистологии эксцизионного материала, определяемого относительно полученных результатов цитологии, показало, что подтвержденный гистологически доброкачественный процесс соответствовал NILM у 45,9%; L-SIL у 35,09%; H-SIL у 10,91%; ASC-US у 33,3% и ASC-H у 25,0%. Полученные результаты кольпоскопии и цитологического исследования стали поводом для расширения обследования в 4-й группе.

В 5-й группе (злокачественные новообразования) АКК-1 была выявлена у 14,29% и АКК-2 у 85,71%. При изучении данных цитологического и гистологического исследований эксцизионного материала в 5-й группе NILM была установлена у 2,46%; L-SIL – у 3,51%; H-SIL – у 6,36%; ASC-H – у 25,0% относительно числа выявленных цитологических картин.

ВЫВОДЫ

Полученные в результате исследования конкурентные данные при анализе всех этапов диагностического поиска ставят перед врачами и исследователями ряд задач: определить достаточный объем биопсии при получении результатов кольпоскопии и цитологии, автоматизировать цитологическое исследование для исключения возможных ошибок, а высокая частота присутствия ВПЧ разных типов ставит вопрос о необходимости проведения комплексной терапии с возможным включением препарата инозин пранобекс на этапе подготовки к эксцизии шейки матки.



Поступила / Received 31.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2023

Принята в печать / Accepted 23.08.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Новикова ЕГ, Трушина ОИ, Грецова ОП. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(1):36–40. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41>.
Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, Gretsova OP. The cervical cancer screening – unsolved problems. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1): 36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41>.
- Зароченцева НВ, Трушина ОИ, Новикова ЕГ, Баранов ИИ, Лопухов ПД, Ровинская ОВ. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):98–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>.
Zarochentseva NV, Trushina OI, Novikova EG, Baranov II, Lopukhov PD, Rovinskaya OV. Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019;18(6):98–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8).
- Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. *Medicina*. 2019;55(7):377. <https://doi.org/10.3390/medicina55070377>.
- Chilaka VN, Navti OB, Al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;264:340–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.053>.

6. Kovachev SM. A Review on Inosine Pranobex Immunotherapy for Cervical HPV-Positive Patients. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:2039–2049. <https://doi.org/10.2147/IDR.S296709>.
7. Венедиктова МГ, Саранцев АН, Морозова КВ, Оруджова КФ. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):237–242. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_kompleksnuyu_terapiyu_displazii_sheyki_matki_v_usloviyah_inficirovaniya_virusom_papillomy_cheloveka. Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV, Orudzhova KF. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):237–242. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_kompleksnuyu_terapiyu_displazii_sheyki_matki_v_usloviyah_inficirovaniya_virusom_papillomy_cheloveka.
8. Карахалис ЛЮ, Петренко ВС, Петренко СИ. Информативность кольпоскопического исследования при воспалительных заболеваниях шейки матки. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(4):20–24. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/en/articles_acu/453.html?SSr=300134b30f17ffffff27c_07e7091b111e20-4d2c. Karakhalis LYu, Petrenko VS, Petrenko SI. Informativity of colposcopy in cervix inflammatory diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2019;7(4):20–24. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/en/articles_acu/453.html?SSr=300134b30f17ffffff27c_07e7091b111e20-4d2c.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко, С.И. Петренко
 Написание текста – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко, С.И. Петренко
 Сбор и обработка материала – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко
 Обзор литературы – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко
 Перевод на английский язык – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко
 Анализ материала – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко, С.И. Петренко
 Статистическая обработка – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко, С.И. Петренко

Contribution of authors:

Concept of the article – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko, Sergey I. Petrenko
 Text development – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko, Sergey I. Petrenko
 Collection and processing of material – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko
 Literature review – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko
 Translation in to English – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko
 Material analysis – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko, Sergey I. Petrenko
 Statistical processing – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko
 Approval of the final version of the article – Liudmila Yu. Karakhalis, Valentina S. Petrenko, Sergey I. Petrenko

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, площадь Победы, д. 1; врач акушер-гинеколог, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2; lomela@mail.ru

Петренко Валентина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач, Центр кольпоскопии и цервикальной патологии; 350089, Россия, Краснодар, проспект Чекистов, д. 42; valentinapetrenko25@gmail.com

Петренко Сергей Иванович, врач акушер-гинеколог, директор, Центр кольпоскопии и цервикальной патологии; 350089, Россия, Краснодар, проспект Чекистов, д. 42; sipetr@mail.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician-gynecologist, Regional Centre for Family Health and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 1350007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh Partizan St., Prikubansky Intracity District, Krasnodar, 350012, Russia; lomela@mail.ru

Valentina S. Petrenko, Postgraduate Student of Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Physician, Centre for Colposcopy and Cervical Pathology; 42, Chekistov Ave., Krasnodar, 350089, Russia; valentinapetrenko25@gmail.com

Sergey I. Petrenko, Obstetrician-Gynecologist, Director, Centre for Colposcopy and Cervical Pathology; 42, Chekistov Ave., Krasnodar, 350089, Russia; sipetr@mail.ru

Восполнение дефицита железа у женщин перед применением вспомогательных репродуктивных технологий

А.В. Соловьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

К.С. Ермоленко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Л.Т. Кулумбегова², <https://orcid.org/0009-0004-2897-4883>

Е.Ю. Алейникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Л.А. Чегус³, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

² ООО «Клиника Здоровья»; 127015, Россия, Москва, ул. Большая Новодмитровская, д. 23, стр. 2

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

Резюме

Введение. Анемия является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, увеличивая риски низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, перинатальную смертность, частоту мертворождений, послеродовых кровотечений и материнской смертности. Восполнение дефицита железа на этапе прегравидарной подготовки снижает частоту железодефицитной анемии (ЖДА) и позволяет уменьшить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Цель. Оценить эффективность препарата железа сульфат 80 мг и его потенциал в возможности восполнения дефицита железа у женщин с бесплодием перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое продольное исследование с мая по сентябрь 2023 г. в ООО «Клиника Здоровья» г. Москвы. В исследование были включены женщины (n = 34) на этапе планирования беременности методом ЭКО с диагностированным дефицитом железа. Дефицит железа устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ 2020 г.: снижение уровня сывороточного ферритина менее 30 мкг/л, уровня сывороточного железа менее 15 мкмоль/л, уровень гемоглобина <120 г/л.

Результаты. Спустя 12 нед. приема железа сульфат увеличились: средний уровень гемоглобина с $112,3 \pm 6,5$ (101–119) г/л до $118,5 \pm 6,5$ (110–133) г/л (W-критерий Уилкоксона – 9300, p = 0,003); среднее значение уровня сывороточного железа с $15,4 \pm 4,0$ (5,7–22,5) мкмоль/л до $34,8 \pm 7,1$ (20,1–46,7) мкмоль/л (W-критерий Уилкоксона – 602,0, p < 0,001); среднее значение уровня ферритина с $8,2 \pm 3,1$ (4,5–17,0) мкг/мл до $37,6 \pm 6,7$ (30,6–52,6) мкг/мл (W-критерий Уилкоксона – 595,0, p < 0,001).

Выводы. Своевременное обследование и выявление пациенток с железодефицитом и ЖДА на этапе прегравидарной подготовки позволяет назначить эффективную коррекцию, тем самым способствуя снижению рисков осложнений беременности и родов.

Ключевые слова: дефицит железа, железа сульфат, ВРТ, ферритин, беременность

Для цитирования: Соловьева АВ, Ермоленко КС, Кулумбегова ЛТ, Алейникова ЕЮ, Чегус ЛА. Восполнение дефицита железа у женщин перед применением вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2023;17(15):53–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-324>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Replenishment of iron deficiency in women before the use of assisted reproductive technologies

Alina V. Solovyeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Kristina S. Ermolenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Leila T. Kulumbegova², <https://orcid.org/0009-0004-2897-4883>

Ekaterina Yu. Aleynikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Larisa A. Chegus³, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² LLC "Health Clinic"; 23, Bldg. 2, Bolshaya Novodmitrovskaya St., Moscow, 127015, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mir St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Introduction. Anemia is a major health problem worldwide, increasing the risks of low birth weight, preterm birth, perinatal mortality, stillbirth, postpartum hemorrhage, and maternal mortality. Replenishing iron deficiency at the stage of preconceptional preparation reduces the incidence of IDA and can reduce the incidence of pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

Aim. To evaluate the effectiveness of ferrous sulfate 80 mg and its potential to replenish iron deficiency in women with infertility before using assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. A prospective clinical longitudinal study was conducted from May to September 2023 at LLC Health Clinic, Moscow. The study included women (n = 34) at the stage of pregnancy planning by IVF with a diagnosed iron deficiency. Iron

deficiency was established in accordance with the following criteria: decrease in serum ferritin level less than 30 µg/L, serum iron level less than 15 µmol/L.

Results. After 12 weeks of taking ferrous sulfate, the average hemoglobin level increased from 112.3 ± 6.5 (101–119) g/L to 118.5 ± 6.5 (110–133) g/L (W-Wilcoxon 9300 test, $p = 0.003$), mean serum iron level from 15.4 ± 4.0 (5.7–22.5) µmol/L to 34.8 ± 7.1 (20.1–46.7) µmol/L (Wilcoxon W test 602.0, $p < 0.001$), mean ferritin level from 8.2 ± 3.1 (4.5–17.0) µg/mL to 37.6 ± 6.7 (30.6–52.6) µg/mL (Wilcoxon W test 595.0, $p < 0.001$).

Conclusions. Timely examination of patients for iron deficiency and iron deficiency anemia at the stage of preconceptional preparation makes it possible to prescribe an effective correction, thereby helping to reduce the risks of complications of pregnancy and childbirth.

Keywords: preconception preparation, iron deficiency, ferrous sulfate, ART, ferritin

For citation: Solovyeva AV, Ermolenko KS, Tengizovna KL, Aleynikova EY, Chegus LA. Replenishment of iron deficiency in women before the use of assisted reproductive technologies. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(15):53–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-324>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является самым частым заболеванием и серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В 2021 г. она была диагностирована у 1,92 млрд людей и у каждой третьей женщины (31,2%) [1]. Анемии подвержены женщины в любом возрасте, однако наиболее часто она выявляется у беременных. По нашим данным, железодефицитная анемия (ЖДА) перед родами была у 31,3–61,67% женщин в предродовом периоде в различных клиниках РФ [2]. Большинство исследователей в этой области констатируют необходимость определять содержание ферритина сыворотки крови с целью выявления и восполнения дефицита железа как метода предотвращения ЖДА, в т. ч. и у беременных женщин. Однако они не исполняются повсеместно. Известно, что анемия увеличивает риск низкой массы тела при рождении в 1,65 раза, риск преждевременных родов – в 2,11 раза, перинатальную смертность – в 3,01 раза, частоту мертворождений – в 1,95 раза, частоту послеродовых кровотечений – в 2–3 раза. Материнская смертность возрастает в среднем в 3,2 раза [3]. Таким образом, восполнение дефицита железа на этапе прегравидарной подготовки снижает частоту ЖДА и позволяет уменьшить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы [4, 5].

Цель исследования – оценить эффективность препарата железа сульфат 80 мг и его потенциал в возможности восполнения дефицита железа у женщин с бесплодием перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поставленной цели было проведено проспективное клиническое продольное исследование с мая по сентябрь 2023 г. в ООО «Клиника Здоровья» г. Москвы.

В работу были включены женщины ($n = 34$) на этапе планирования беременности методом ЭКО с диагностированным дефицитом железа. Помимо стандартного обследования, перед началом реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), на основании приказа № 803Н (от 01.01.2021 г.) и клинических рекомендаций РАРЧ от 05.03.2019 г. № 15-4/и/2-1908 нами были проанализированы уровни сывороточного железа

и ферритина. Дефицит железа (железодефицитная анемия, ЖДА) устанавливался в соответствии с критериями: снижение уровня сывороточного ферритина менее 30 мкг/л, уровня сывороточного железа менее 15 мкмоль/л, уровня гемоглобина < 120 г/л.

Анализ включал в себя жалобы, анамнез, клинико-лабораторные исследования с интервалом 12 нед.

Для сравнения результатов обследования (количественных признаков) до и после лечения нами был применен непараметрический W-критерий Уилкоксона. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин составлял $37,8 \pm 4,5$ года (29–46 лет). Все они обратились в ООО «Клиника Здоровья» в период с мая по сентябрь 2023 г. с жалобами на отсутствие наступления самопроизвольной беременности в течение 1 года и более.

Все исследуемые женщины проживали в г. Москве, 27 (79,4%) – имели высшее образование, 6 (17,6%) – были домохозяйками. В официальном браке состояли 25 (73,5%) респонденток, 3 (8,8%) были одиночками, остальные (17,6%) – в гражданском браке.

Вредные привычки, включая табакокурение, употребление алкоголя и наркотических веществ, все пациентки отрицали.

Структура экстрагенитальных заболеваний распределена следующим образом: заболевания щитовидной железы – лидирующее место (у 14 (41,2%) женщин), на втором месте – мастопатии (у 11 (32,3%) женщин), на третьем месте встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (у 8 (23,5%) женщин). Ожирение было выявлено у 7 (20,5%) респонденток. Заболевания почек, мочевыводящих путей диагностированы у 4 (11,7%) пациенток. Сердечно-сосудистые заболевания – у 2 (5,9%) пациенток.

Дебют менструации в среднем в $12,2 \pm 0,95$ (11–15) лет, продолжительность $3,7 \pm 1,05$ (3–7) дней. Продолжительность менструального цикла была $24,7 \pm 3,07$ (21–34) дня. Жалобы на обильные менструации предъявили 16 (47,1%) женщин.

Гинекологический анамнез был отягощен у 29 обследуемой, миома матки и эндометриоз разделили первое место в его структуре (у 21 (61,8%) женщины), хронические воспалительные заболевания органов малого таза были выявлены у 17 (50%) женщин. У 3 (8,8%) пациенток в анамнезе было оперативное лечение шейки матки по поводу дисплазии.

Трубно-перитонеальное бесплодие было диагностировано у 6 (17,6%) пациенток, наружный генитальный эндометриоз – у 8 (23,5%) женщин, мужской фактор был выявлен у 9 (26,5%) пар, у 8 (23,5%) супругов были сочетанные факторы. Три (8,8%) женщины обратились в связи с невозможностью беременности в виду отсутствия партнера. Снижение овариального резерва (АМГ менее 1,2 нг/мл) было выявлено у 21 (61,8%) респондентки.

У всех женщин в исследуемой когорте с помощью анализа крови были определены уровни гемоглобина, сывороточного железа и ферритина до начала терапии препаратом железа и после через 12–14 нед. С целью коррекции дефицита железа пациенткам был назначен препарат Тардиферон[®], содержащий 80 мг железа сульфат, помещенного в матричную структуру с пролонгированным высвобождением железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника. Технология замедленного высвобождения железа позволяет использовать этот микроэлемент в меньшей дозировке без снижения эффективности. Подобный фармакокинетический эффект помогает защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от раздражающего действия и способствует хорошей переносимости препарата и приверженности к терапии.

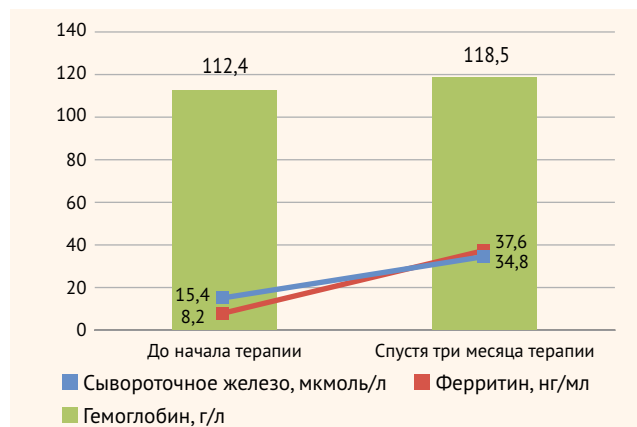
Средний уровень гемоглобина у пациенток возрос с $112,3 \pm 6,5$ (101–119) г/л до $118,5 \pm 6,5$ (110–133) г/л (W-критерий Уилкоксона – 930,0, $p = 0,003$). Среднее значение уровня сывороточного железа – с $15,4 \pm 4,0$ (5,7–22,5) мкмоль/л до $34,8 \pm 7,1$ (20,1–46,7) мкмоль/л (W-критерий Уилкоксона – 602,0, $p < 0,001$). Среднее значение уровня ферритина составляло $8,2 \pm 3,1$ (4,5–17,0) мкг/мл, а через 3 мес. – $37,6 \pm 6,7$ (30,6–52,6) мкг/мл (W-критерий Уилкоксона – 595,0, $p < 0,001$). Динамика гематологических показателей представлена на *рисунке*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблеме железодефицитных состояний у беременных посвящены многочисленные исследования и рекомендации² [6–8]. В них отражена главная цель – борьба с анемией как основной причиной осложнений беременности, родов, неблагоприятных перинатальных исходов и материнских потерь [9]. В 2020 г. ВОЗ предложила с целью ранней доклинической диагностики определять уровень сывороточного ферритина³, эти же рекомендации прописаны в клиническом протоколе «Нормальная беременность» 2019 г. [10]. В исследование были включены женщины с бесплодием перед программой ВРТ

● **Рисунок.** Динамика изменений уровней гемоглобина, сывороточного железа и ферритина в исследуемой группе пациенток

● **Figure.** Trends of changes in levels of haemoglobin, serum iron and ferritin in the study group of female patients



с ферритином сыворотки крови менее 30 мкмоль/л и снижением уровня сывороточного железа менее 15 мкг/л, уровня гемоглобина <120 г/л. Пациенткам был назначен препарат Тардиферон[®], содержащий 80 мг в виде железа сульфат. Как известно, железа сульфат (двухвалентное железо) имеет высокую способность путем «пассивного» транспорта преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови. Как известно, высокие дозы элементарного железа, поступающие в кровоток (100 и 200 мг), могут вызвать активацию синтеза гепцидина, частично блокирующего всасывание микроэлемента на период не менее 24 ч [11, 12]. Препарат имеет относительно невысокую дозу железа сульфат – 80 мг, и женщины, включенные в исследование, не отмечали побочных эффектов. Технология замедленного высвобождения препарата Тардиферон[®] позволяет избежать раздражающего воздействия на кишечник, способствует хорошей переносимости. В течение 12–14 нед. прием препарата Тардиферон[®] никто не отменил. В течение 3 мес. было достигнуто статистически значимое повышение уровня ферритина – 30 и более мкмоль/л (уровень возрос в 4,6 раза от исходного) и сывороточного железа (уровень возрос в 2,6 раза от исходного) ($p < 0,05$). Эффективность и хорошая переносимость препарата Тардиферон[®] для лечения анемии у женщин различных возрастных групп на этапе прегравидарной подготовки и у беременных продемонстрированы в ряде исследований [13, 14].

ВЫВОДЫ

Своевременное обследование пациенток и выявление железодефицита на этапе прегравидарной подготовки позволяют назначить эффективную коррекцию этого состояния, тем самым способствуя снижению рисков возникновения и усугубления гестационной ЖДА, а также осложнений беременности и родов.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тардиферон[®] ЛП-№(000332)-(PF-RU).

² Micronutrient deficiency. Available at: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru>.

³ WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status individuals and populations, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

Список литературы / References

1. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023;10(9):e713–e734. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6).
2. Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Черус ЛА, Ермоленко КС, Кузнецова ОА. Железодефицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология.* 2022;(4):155–162. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.155-162>.
Solovyeva AV, Aleynikova EY, Cherus LA, Ermolenko KS, Kuznetsova OA. Iron deficiency conditions in women with early pregnancy loss and their correction. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(4):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.155-162>.
3. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):69–82. <https://doi.org/10.1111/nyas.14112>.
4. Ali SA, Razzaq S, Aziz S, Allana A, Ali AA, Naeem S et al. Role of iron in the reduction of anemia among women of reproductive age in low-middle income countries: insights from systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):184. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02291-6>.
5. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):495–504. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107896>.
6. Milman NT. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. *J Nutr Metab.* 2020;2020:7102190. <https://doi.org/10.1155/2020/7102190>.
7. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
8. Wemakor A. Prevalence and determinants of anaemia in pregnant women receiving antenatal care at a tertiary referral hospital in Northern Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):495. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2644-5>.
9. Hair M, Knight M, Kurinczuk J. Risk factors and newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. *BJOG.* 2016;123(10):1654–1662. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13978>.
10. Долгушина НВ, Артымук НВ, Белокрыничкая ТЕ, Романов АЮ, Волочаева МВ, Филиппов ОС и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации.* М.; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>.
11. Stoffel N, Zeder C, Brittenham G, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232–1239. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>.
12. Stoffel N, von Siebenthal H, Moretti D, Zimmermann M. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020;75:100865. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100865>.
13. Доброхотова ЮЭ, Маркова ЭА. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармако-экономический сравнительный анализ). *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;2(1):29–33. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/korrekcija_ghelezodeficitnoy_anemii_upacientok_sakushersko-ginekologicheskoy_patologiy_farmakoeconomicheskij_sravnitelnyy_analiz.
Dobrohotova YuE., Markova EA. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;2(1):29–33 (In Russ.). Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/korrekcija_ghelezodeficitnoy_anemii_upacientok_sakushersko-ginekologicheskoy_patologiy_farmakoeconomicheskij_sravnitelnyy_analiz.
14. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Placios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):291–303. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.761599>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева

Написание текста – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Черус

Обзор литературы – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Черус

Перевод на английский язык – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Черус

Анализ материала – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Черус

Статистическая обработка – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Черус

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva

Text development – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leila T. Kulumbegova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Larisa A. Chegus

Literature review – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leila T. Kulumbegova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Larisa A. Chegus

Translation into English – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leila T. Kulumbegova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Larisa A. Chegus

Material analysis – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leila T. Kulumbegova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Larisa A. Chegus

Statistical processing – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leila T. Kulumbegova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Larisa A. Chegus

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; av_soloveva@mail.ru

Ермоленко Кристина Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; k.s.ermolenko@yandex.ru

Кулумбегова Лейла Тенгизовна, к.м.н., главный врач, ООО «Клиника Здоровья»; 127015, Россия, Москва, ул. Большая Новодмитровская, д. 23, стр. 2

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ketall@mail.ru

Черус Лариса Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; lchegus@mail.ru

Information about authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Kristina S. Ermolenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; z.kristinast@yandex.ru

Leila T. Kulumbegova, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, LLC "Health Clinic"; 23, Bldg. 2, Bolshaya Novodmitrovskaya St., Moscow, 127015, Russia
Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ketall@mail.ru

Larisa A. Chegus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mir St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia lchegus@mail.ru

Роль антимюллера гормона в контексте современных патогенетических подходов к терапии эндометриоза (обзор литературы)

Н.А. Буралкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, natalyaburalkina@yandex.ru

Н.А. Чекенева², <https://orcid.org/0009-0008-6645-6648>, 4ekeneva@gmail.com

С.В. Павлович³, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

В.Д. Чупрынин¹, <https://orcid.org/0009-0003-7856-2863>, v_chuprynin@oparina4.ru

Э.И. Пилюгина³, <https://orcid.org/0009-0003-5440-7674>, elya13.11.97@icloud.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Сеченовский центр материнства и детства Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

³ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

Резюме

Антимюллеров гормон (АМГ) хорошо известен как один из ключевых факторов в репродуктивном развитии и формировании половых признаков в эмбриональном периоде у обоих полов. У женщин АМГ вырабатывается гранулезными клетками преантральных и ранних антральных фолликулов яичников и является ключевым биохимическим маркером овариального резерва. В последнее время активно исследуется роль АМГ и его трансмембранного рецептора AMHRII как возможных патогенетических звеньев ряда гинекологических заболеваний. Способность АМГ вызывать регрессию мюллера протока у мужских эмбрионов позволяет предполагать его ингибирующую роль в ряде доброкачественных и злокачественных гинекологических опухолей, а также эндометриоза. В связи с этим в настоящее время ведется активный научный поиск в данном направлении. В ряде исследований было показано, что АМГ вызывает апоптоз стромальных клеток эндометрия человека и клеток эндометриоза *in vitro*, а также участвует в развитии процессов аутофагии при эндометриозе. Указанные исследования демонстрируют важную роль АМГ в клеточном апоптозе при эндометриозе и свидетельствуют о его терапевтическом потенциале для широкого спектра гинекологических заболеваний. Также известно, что рецептор AMHRII экспрессируется в клетках эктопического и эутопического эндометрия и может являться мишенью для таргетной терапии. Важно отметить, что АМГ как представитель надсемейства TGF- β обладает высокой аффинностью и специфичностью к рецептору AMHRII, что делает дальнейшее изучение функции АМГ и AMHRII актуальным как для оценки их влияния на процессы фолликулогенеза и репродуктивного старения, так и для разработки новых стратегий таргетной терапии широкого спектра гинекологической заболеваний, в том числе эндометриоза.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, AMHRII, глубокий эндометриоз, бесплодие, таргетная терапия

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка дифференцированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с различными формами эндометриоза» №122020900125-8.

Для цитирования: Буралкина НА, Чекенева НА, Павлович СВ, Чупрынин ВД, Пилюгина ЭИ. Роль антимюллера гормона в контексте современных патогенетических подходов к терапии эндометриоза (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2023;17(15):58–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-354>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of anti-Mullerian hormone in the context of modern pathogenetic approaches to the treatment of endometriosis (literature review)

Natalya A. Buralkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5109-6725>, natalyaburalkina@yandex.ru

Natalya A. Chekeneva², <https://orcid.org/0009-0008-6645-6648>, 4ekeneva@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich³, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

Vladimir D. Chuprynin¹, <https://orcid.org/0009-0003-7856-2863>, v_chuprynin@oparina4.ru

Ellina I. Pilyugina³, <https://orcid.org/0009-0003-5440-7674>, elya13.11.97@icloud.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov Center for Maternity and Childhood of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ State Scientific Center of the Russian – Federation Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Anti-Müllerian hormone (AMH) is well known as one of the key factors in reproductive development and the formation of sexual characteristics in the embryonic period in both sexes. In women, AMH is produced by granulosa cells of the preantral and early antral follicles of the ovaries and is a key biochemical marker of ovarian reserve. Recently, the role of AMH and its transmembrane receptor AMHRII as possible pathogenetic links in a number of gynecological diseases has been actively studied. The ability of AMH to cause regression of the Müllerian duct in male embryos suggests its inhibitory role for a number of benign and malignant gynecological tumors, as well as endometriosis. In this connection, active scientific research in this direction is currently underway. A number of studies have shown that AMH causes apoptosis of human endometrial stromal cells and endometriosis cells in vitro, and is also involved in the development of autophagy processes in endometriosis. The above studies demonstrate the important role of AMH in cell apoptosis in endometriosis, and indicate its therapeutic potential for a wide range of gynecological diseases. It is important to note that AMH, as a representative member of the TGF- β superfamily, has high affinity and specificity for the AMHRII receptor, which. This fact makes further study of the function of AMH and AMHRII relevant both for assessing their effect influence on the processes of folliculogenesis, and reproductive aging processes, and for developing new targeting targeted therapy strategies therapy for a wide range of gynecological diseases, including endometriosis.

Keywords: anti-müllerian hormone, AMHRII, deep endometriosis, infertility, targeted therapy

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state assignment on the topic “Development of a differentiated approach to the management of patients of reproductive age with various forms of endometriosis” No. 122020900125-8.

For citation: Buralkina NA, Chekeneva NA, Pavlovich SV, Chuprynin VD, Pilyugina EI. The role of anti-Müllerian hormone in the context of modern pathogenetic approaches to the treatment of endometriosis (literature review). *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(15):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-354>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антимюллеров гормон (АМГ) играет решающую роль в ряде важных процессов для репродуктивного развития как женского, так и мужского пола. В настоящее время АМГ широко используется в качестве надежного биомаркера овариального резерва. Это свойство связано с тем фактом, что размер растущего пула фолликулов, который секретирует АМГ, пропорционален покоящемуся пулу примордиальных фолликулов, который пропорционально уменьшается с возрастом [1]. Несмотря на свою биологическую значимость, механизм действия АМГ на молекулярном уровне изучен недостаточно. В последнее время активно исследуется роль АМГ и его рецепторов как возможных патогенетических звеньев ряда гинекологических заболеваний, в том числе эндометриоза. Также изучение функции данных маркеров актуально как для оценки их влияния на фолликулогенез и процессы репродуктивного старения, так и для разработки новых стратегий гормональной контрацепции [2]. АМГ и его потенциал в качестве таргетной терапии заболеваний делают его особенно привлекательным направлением для дальнейшего изучения.

АМГ, также известный как ингибирующее вещество Мюллера (MIS), – это димерный гликопротеин с молекулярной массой 140 кДа, принадлежащий к надсемейству цитокинов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Ген АМГ расположен на коротком плече хромосомы 19, локус 19p13.3 [3]. АМГ является одним из важнейших факторов, участвующих в дифференцировке

внутренних половых органов в эмбриональном периоде [3] и имеет решающее значение для физиологической инволюции эмбрионального мюллерова протока во время половой дифференциации у плода мужского пола. Мутации АМГ или его рецептора клинически проявляются в виде синдрома персистирующего мюллерова протока, при котором наблюдается присутствие производных мюллерова протока – матки, маточные трубы, шейка матки, поверхностный эпителий яичника и верхняя часть влагалища у мужчин.

У женщин АМГ продуцируется непосредственно гранулезными клетками [4] преантральных и ранних антральных фолликулов диаметром до 6 мм и служит отрицательным аутокринным и паракринным регулятором фолликулогенеза. АМГ ингибирует дифференцировку покоящихся примордиальных фолликулов и ослабляет чувствительность растущих фолликулов к ФСГ, в частности, ингибируя активность ароматазы [5], однако точные механизмы данных процессов остаются в значительной степени неизвестными [6].

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И РЕЦЕПТОР AMHRII

АМГ является представителем надсемейства TGF- β , которое состоит из более чем 30 уникальных секретируемых димерных лигандов, разделенных на несколько классов. Основными овариальными факторами надсемейства TGF- β являются костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференцировки (GDF), АМГ, TGF- β , ингибины (INH) и активины. Помимо роли АМГ,

известно об участии BMP и GDF в процессах фолликулогенеза. Так, BMP-6 способствует выживанию здоровых растущих фолликулов и подавляет истощение резерва примордиальных фолликулов. BMP-15 и GDF-9 индуцируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и лютеинизацию кумулюсных и тека-клеток в первичных и вторичных фолликулах [7, 8]. Важно отметить, что, несмотря на большое количество лигандов в семействе TGF- β , имеется только 7 рецепторов типа I (Alks1–7) и 5 рецепторов типа II (T β -R2, BMPR2, ActRIIA, ActRIIB и AMHRII) [9, 10]. Таким образом, для передачи сигнала лиганды используют общие рецепторы или их комбинации, при этом различия заключаются лишь в степени сродства лиганда к рецептору. Примечательно, что AMГ стал единственным членом семейства TGF- β со своим собственным специализированным рецептором типа II (AMHRII).

Трансмембранный рецептор AMHRII обладает серин-треонинкиназной активностью. Его активация происходит по трем сигнальным путям:

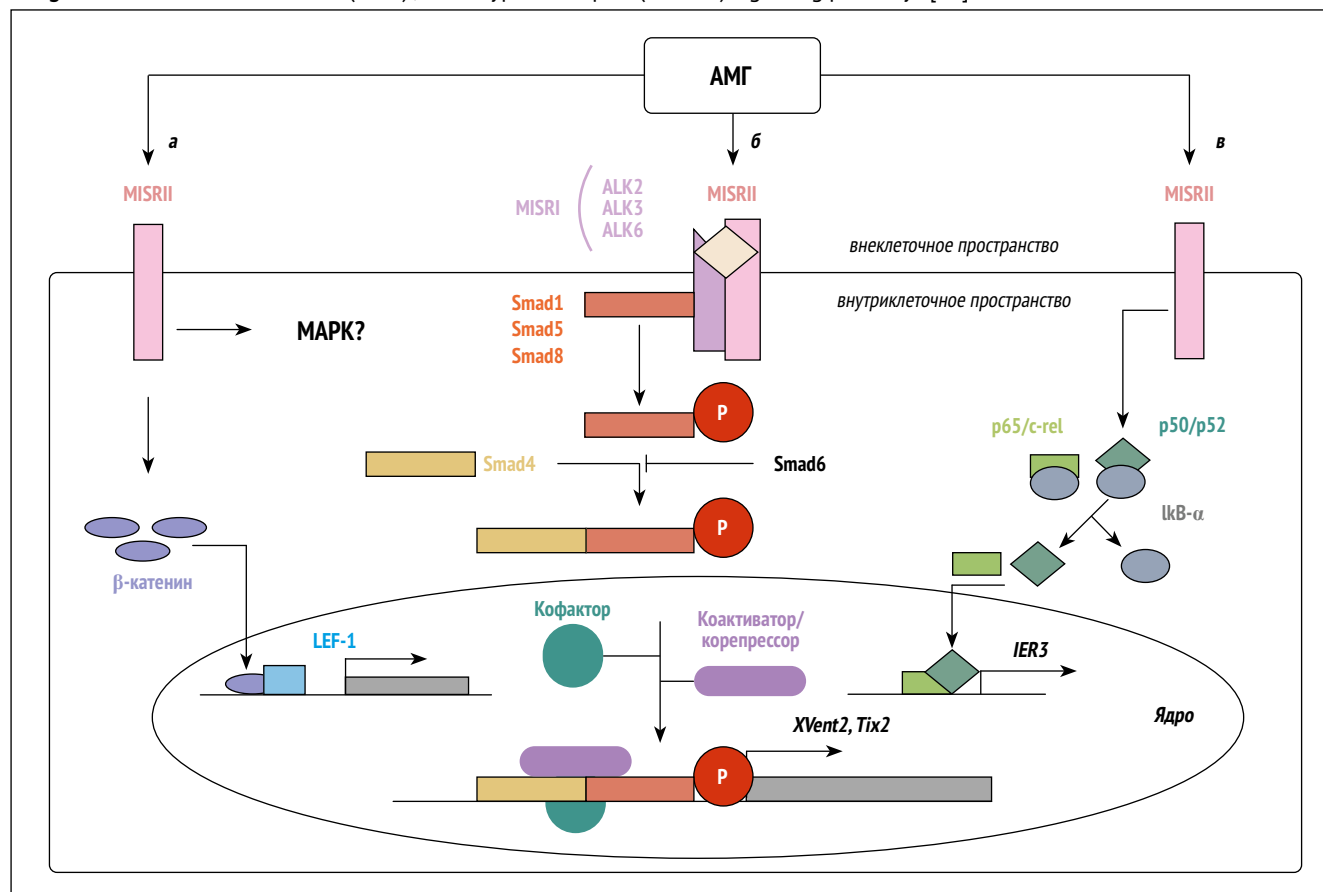
- накопление в цитоплазме β -катенина, проникающего в ядро клетки и совместно с LEF-1 запускающего транскрипцию эффекторных генов;
- с участием SMAD-белков и последующей регуляцией транскрипции генов;
- с участием гетеромерных комплексов транскрипционных факторов и ингибирующих белков [11] (рисунок).

Предыдущие исследования показали, что AMГ связывается с AMHRII подобно лигандам BMP и активинам [12]. В настоящее время хорошо изучены структуры 4 из 5 рецепторов типа II – ActRIIA, ActRIIB, BMPR2 и T β -R2, в то время как имеются ограниченные исследования структуры AMHRII, что крайне необходимо для понимания специфичности AMГ/AMHRII.

Экспрессия рецептора AMHRII наблюдается на поверхности клеток Сертоли и Лейдига семенников [13]. AMHRII также экспрессируется гранулезными клетками яичников, но, в отличие от AMГ, сохраняется от примордиальной до поздней антральной стадии [14]. Помимо этого, AMHRII экспрессируется в клетках мезенхимы, окружающей мюллеровы протоки. Недавно была обнаружена экспрессия AMHRII в тека-клетках, что свидетельствует о том, что продуцируемый гранулезными клетками AMГ активен и в тека-клетках [15]. Помимо яичников, рецепторы AMHRII были обнаружены в тканях эндометрия, молочной железы и моторных нейронов головного мозга [16]. Известно, что большинство гинекологических опухолей развиваются из тканей, происходящих из мюллерова протока. Экспрессия рецепторов AMHRII наблюдается при малигнизации тканей чаще всего в гранулезоклеточной опухоли, а также при раке шейки матки, на поверхности клеток эпителиальных опухолей яичников и асцитных клеток [17]. Способность AMГ вызывать регрессию мюллерова протока у мужских

● **Рисунок.** Сигнальные каскады, запускаемые взаимодействием антимюллерова гормона и рецептора AMHRII [11]

● **Figure.** Anti-Müllerian hormone (AMH) / AMH type II receptor (AMHRII) signaling pathways [11]



эмбрионов позволяет предполагать, что он будет подавлять рост и гинекологических опухолей, в связи с чем ведется активный научный поиск в данном направлении.

В исследовании J.Y. Song et al. анализировалась экспрессия AMHRII и его взаимодействие с АМГ. AMHRII был обнаружен в клетках карциномы и нормального эндометрия. Результаты данного исследования показали, что изменения белков, участвующих в 3-м сигнальном пути АМГ, происходят уже через 72 ч воздействия АМГ, остановка клеточного цикла происходит через 96 ч, а более очевидные изменения – через 144 ч. Остановка клеточного цикла была подтверждена повышением количества клеток в фазе G1 и уменьшением клеток в фазе S. Также было отмечено, что АМГ не только останавливает клеточный рост, но и индуцирует апоптоз клеток. Это подтверждает роль АМГ в постэмбриональной регуляции роста клеток [18].

Другое недавнее исследование подтвердило высокую экспрессию АМГ при светлоклеточной аденокарциноме (60%), нетипичной гиперплазии эндометрия (25%) и аденокарциноме эндометрия G1 (6,1%) и G2 (10,2%). Экспрессия АМГ не наблюдалась в группах пациенток с карциномой эндометрия G3, атипичной гиперплазией эндометрия, серозной и смешанной аденокарциномой. По классификации FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) экспрессия АМГ отсутствовала в стадиях IIB, IIIA и IIIB. Результаты данного исследования могут свидетельствовать о защитных свойствах АМГ в отношении многих видов рака, в связи с чем его следует рассмотреть как потенциальный маркер прогноза и препарат для таргетной терапии [19]. Более позднее исследование продемонстрировало аналогичные результаты [20]. В работе S.M. Kim et al. также изучался уровень АМГ и его рецепторов у пациенток с раком и гиперплазией эндометрия. Авторы зарегистрировали экспрессию рецепторов AMHRII во всех здоровых тканях эндометрия. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) было показано увеличение экспрессии мРНК АМГ и его рецептора при гиперплазии эндометрия и раке по сравнению с нормальными тканями эндометрия, что делает AMHRII потенциальной мишенью для гормональной терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия [21]. Также было показано, что, несмотря на различия механизмов действия АМГ и большинства химиотерапевтических агентов, действуя в комбинации, АМГ может уменьшить дозу, необходимую для каждого агента, тем самым привести к снижению токсичности.

РОЛЬ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Эндометриоз широко изучается в рамках патогенеза опухолей ввиду наличия таких признаков злокачественности, как активная пролиферация клеток, инвазия, неоангиогенез, диссеминация, рецидивирующее течение и нарушение функции органа, в котором находится

патологический очаг [22]. При эндометриозе эктопические клетки эндометрия имеют аномальную пролиферативную и апоптотическую регуляцию. Последние исследования показывают, что АМГ вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз стромальных клеток эндометрия человека и клеток эндометриоза *in vitro*, а также развитие процессов аутофагии в клеточной линии эндометриоза. Вышеуказанные исследования демонстрируют важную роль АМГ в клеточном апоптозе при эндометриозе и свидетельствуют о его терапевтическом потенциале при данном заболевании [13].

S.Y. Kim et al. изучали экспрессию AMHRII у пациенток с миомой матки и аденомиозом. При иммуногистохимическом исследовании была показана повышенная экспрессия АМГ и его рецептора AMHRII при миоме ($51,96 \pm 13,96\%$) и аденомиозе ($64,65 \pm 4,85\%$) и сниженная экспрессия в здоровом миометрии ($3,15 \pm 1,69\%$) и эндометрии ($31,10 \pm 7,19\%$). При исследовании биоматериалов методом ПЦР была обнаружена повышенная экспрессия мРНК АМГ и его рецептора II типа при миоме ($4,51 \pm 0,26$) и аденомиозе ($6,84 \pm 0,20$), нормальная экспрессия наблюдалась в здоровом миометрии ($0,08 \pm 0,09$) и эндометрии ($1,63 \pm 0,06$). Приведенные данные подтверждают мнение о том, что данный гормон и его рецепторы могут являться маркерами и терапевтическими агентами в лечении миомы матки и аденомиоза [23].

В исследовании P. Carrarelli et al. были изучены уровни АМГ и его рецептора у пациенток с эндометриозными кистами яичников и глубоким инфильтративным эндометриозом (ректовагинальный эндометриоз, эндометриоз прямой кишки, мочевого пузыря). Всех женщин беспокоили тазовые боли, в связи с чем им было проведено лапароскопическое вмешательство. Контрольную группу составили 45 пациенток, которым была проведена лапароскопическая перевязка маточных труб. По результатам данного исследования была отмечена повышенная экспрессия АМГ и AMHRII в эндометрии и эндометриодных очагах пациенток с эндометриозом, что свидетельствует о прямом участии АМГ в патогенезе эндометриоза, а AMHRII может являться мишенью в терапии эндометриоза [24].

Недавнее исследование M. Kitajima et al. демонстрирует роль АМГ и AMHRII в патогенезе перитонеального эндометриоза. Данное исследование включало 90 женщин, перенесших лапароскопическое лечение по поводу эндометриоза III–IV стадии, а также контрольную группу женщин, перенесших лапароскопию по поводу доброкачественных заболеваний (опухоли яичников, миома матки, аномалии развития матки и бесплодие). Результаты исследования показали, что рецептор AMHRII экспрессируется в железистом эпителии и стромальных клетках эктопического эндометрия и в железистых клетках эутопического эндометрия, при этом более интенсивное окрашивание наблюдалось в базальном слое по сравнению с функциональным, а также в поверхностных железах и стромальных клетках. Более высокие уровни АМГ и AMHRII отмечены в эутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом

по сравнению с женщинами контрольной группы, за исключением женщин с эндометриозом яичников, что может быть связано со сниженной продукцией АМГ гранулезой яичников. Также было показано, что концентрация АМГ коррелирует с возрастом женщин и уровнем АМГ в сыворотке крови. Совместно с этим было установлено, что эндометрий после воздействия АМГ *in vitro* снижает пролиферативную активность и повышает внутриклеточный сигнал апоптоза, что свидетельствует о влиянии АМГ в перитонеальных жидкостях на течение эндометриоза. Авторы отмечают, что перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом содержит воспалительные цитокины и хемокины, которые также влияют на рост и прогрессирование эндометриодных поражений. Таким образом, баланс между стимуляторами и ингибиторами роста в перитонеальной жидкости может оказывать влияние на рост эндометриодных поражений [25].

Ряд исследований, проведенных с целью изучения патогенеза эндометриоза, продемонстрировали важную роль других членов надсемейства TGF- β в развитии данной патологии [26, 27]. Было показано, что активин А создает условия для выживания и развития эктопических очагов, а BMP-6 экспрессируется в эктопическом эндометрии, способствуя развитию и распространению эндометриоза. В исследовании E. De Conto et al. было показано снижение уровня экспрессии SMAD4 при эндометриозе, что может свидетельствовать о нарушении функциональности всех белков суперсемейства TGF- β , зависящих от этого сигнального пути в группе женщин с эндометриозом [28]. Важно отметить, что одним из факторов, способствующих выживанию эктопических клеток эндометрия вне их физиологической локализации у женщин с эндометриозом, могут быть нарушения, которые связаны с выбросом в перитонеальную жидкость BMP, также являющегося представителем суперсемейства TGF- β [29]. Данные изменения, особенно на ранних стадиях, могут свидетельствовать об усилении ангиогенеза, который считается одним из ключевых этапов развития эндометриоза. Снижение экспрессии гена, кодирующего BMP2, в клетках эндометрия может отрицательно влиять на процесс децидуализации, приводя к снижению фертильности у пациенток с эндометриозом [30]. Кроме того, как молекулы BMP, так и их рецепторы могут влиять на процессы миграции, апоптоза и адгезии эндотелиальных клеток сосудов и способствовать росту клеток эндометрия за пределами полости матки [29]. Все вышесказанное делает данных представителей семейства TGF- β актуальными маркерами с точки зрения изучения патогенеза эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Гормональная дисфункция при эндометриозе проявляется в том числе в виде лютеиновой недостаточности, нарушения фолликулярного стероидогенеза, сниженной экспрессии ароматазы P450, усиленной выработки внутриклеточных активных форм кислорода и повышенных признаков апоптоза. Более того, наличие глубокого инфильтративного эндометриоза без видимого

поражения яичников может быть ассоциировано со значительным снижением овариального резерва ввиду дисрегуляции процессов апоптоза и ангиогенеза, и как следствие, преждевременной активации примордиальных фолликулов и раннего их истощения [31, 32]. Более того, полиморфизм p.Ile49Ser в гене АМГ изменяет биологическую активность белка, а вариант АМГ 49Ser ассоциируется с более высоким уровнем эстрадиола, чем АМГ 49Ile, во время фолликулярной фазы у женщин с регулярными менструальными циклами. В исследованиях, посвященных полиморфизмам AMH c.146 T > G и AMHR2 c. -482 A > G, сообщается об ассоциации данных полиморфизмов с повышенными уровнями эстрадиола в фолликулярной фазе у женщин с нормальной овуляцией, необъяснимым бесплодием, количеством фолликулов и уровнями андрогенов при синдроме поликистозных яичников [33, 34].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют участие АМГ и его рецептора AMHRII в патогенезе как доброкачественных, так и злокачественных новообразований женских половых органов. Продукция АМГ эутопическими и эктопическими эндометриодными клетками указывает на роль АМГ в патогенезе эндометриоза [25, 35]. Проведенные исследования *in vitro* демонстрируют снижение пролиферативной активности и увеличение внутриклеточного сигнала апоптоза в результате воздействия АМГ, что свидетельствует о возможном использовании АМГ в качестве терапевтических средств при эндометриозе [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос этиологии и патогенеза эндометриоза продолжает оставаться спорным. На данный момент не существует действительно эффективной патогенетической терапии данного заболевания. В настоящее время гормональные методы, основанные на патогенетических механизмах, вовлеченных в заболевание, представляются наиболее эффективными для лечения эндометриоза. Экспрессия AMHRII ограничена небольшим количеством тканей, что сводит к минимуму возможные неблагоприятные побочные эффекты. Кроме того, связь АМГ/AMHRII может использоваться в качестве системы доставки для других лекарств, ограничивая токсическое воздействие на окружающие ткани и органы, не являющиеся мишенями для АМГ. В связи с этим следует рассмотреть возможность использования рекомбинантного АМГ изолированно и в сочетании с другими лекарственными препаратами в качестве таргетной терапии гинекологических заболеваний, в том числе эндометриоза. Таким образом, АМГ является плюрипотентным маркером, имеющим клиническое значение для широкого спектра гинекологических заболеваний. Тем не менее необходимы обширные клинические исследования для оценки его безопасности и эффективности.



Поступила / Received 19.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2023
Принята в печать / Accepted 19.08.2023

Список литературы / References

- De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357–362. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02993-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02993-4).
- Li Y, Wei L, Meinsohn MC, Suliman R, Chauvin M, Berstler J et al. A screen of repurposed drugs identifies AMHR2/MISR2 agonists as potential contraceptives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(15):e2122512119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122512119>.
- Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(5):337–341. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01362-0>.
- Rzeszowska M, Leszcz A, Putowski L, Halaśiś M, Tkaczuk-Włach J, Kotarski J, Polak G. Anti-Müllerian hormone: a critical factor for female fertility and reproductive health. *Ginekolog Pol*. 2016;87(7):532–537. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0039>.
- Chen M, Guo X, Zhong Y, Liu Y, Cai B, Wu R et al. AMH inhibits androgen production in human theca cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;226:106216. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2022.106216>.
- Meinsohn MC, Saatcioglu HD, Wei L, Li Y, Horn H, Chauvin M et al. Single-cell sequencing reveals suppressive transcriptional programs regulated by MIS/AMH in neonatal ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(20):e2100920118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100920118>.
- Kim JW, Kang KM, Yoon TK, Shim SH, Lee WS. Study of circulating hepcidin in association with iron excess, metabolic syndrome, and BMP-6 expression in granulosa cells in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;102(2):548–554.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.031>.
- Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):735–751. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1143-3>.
- Goebel EJ, Hart KN, McCoy JC, Thompson TB. Structural biology of the TGFβ family. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(17):1530–1546. <https://doi.org/10.1177/1535370219880894>.
- Hart KN, Stocker WA, Nagykeri NG, Walton KL, Harrison CA, Donahoe PK et al. Structure of AMH bound to AMHR2 provides insight into a unique signaling pair in the TGF-β family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(26):e2104809118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2104809118>.
- Рак АЯ, Трофимов АВ, Ищенко АМ. Рецептор антимюллерова гормона II типа как потенциальная мишень для противоопухолевой терапии. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):202–213. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503202>.
Rak AY, Trofimov AV, Ischenko AM. Anti-Müllerian Hormone Receptor Type II as a Potential Target for Antineoplastic Therapy. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13:202–213. <https://doi.org/10.1134/S1990750819030053>.
- Hart KN, Pépin D, Czepnik M, Donahoe PK, Thompson TB. Mutational Analysis of the Putative Anti-Müllerian Hormone (AMH) Binding Interface on its Type II Receptor, AMHR2. *Endocrinology*. 2020;161(7):bqaa066. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa066>.
- Kim JH, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(5):343–357. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.343>.
- Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykeri N et al. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):E1688–E1697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620729114>.
- Li Y, Gao D, Xu T, Adur MK, Zhang L, Luo L et al. Anti-Müllerian hormone inhibits luteinizing hormone-induced androstenedione synthesis in porcine theca cells. *Theriogenology*. 2020;142:421–432. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.1037>.
- Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7:10055. <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>.
- Kersual N, Garambois V, Chardès T, Pouget JP, Salhi I, Bascoul-Mollevis C et al. The human Müllerian inhibiting substance type II receptor as immunotherapy target for ovarian cancer. Validation using the mAb 12G4. *MAbs*. 2014;6(5):1314–1326. <https://doi.org/10.4161/mabs.29316>.
- Song JY, Chen KY, Kim SY, Kim MR, Ryu KS, Cha JH et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA in benign, borderline and malignant ovarian neoplasia. *Int J Oncol*. 2009;34(6):1583–1591. <https://doi.org/10.3892/ijo.00000288>.
- Gowkielewicz M, Lipka A, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ, Dzięgieł P et al. Anti-Müllerian Hormone Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1325. <https://doi.org/10.3390/ijms20061325>.
- Gowkielewicz M, Lipka A, Majewska M, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ et al. Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Cells*. 2020;9(10):2312. <https://doi.org/10.3390/cells9102312>.
- Kim SM, Kim YO, Lee MK, Chung YJ, Jeung IC, Kim MR, Kim JH. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA expression in the healthy and cancerous endometria. *Oncol Lett*. 2019;17(1):532–538. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9565>.
- Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016;7(29):44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>.
- Kim SY, Moon HM, Lee MK, Chung YJ, Song JY, Cho HH et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor in myoma and adenomyosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):127–134. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.127>.
- Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abrão MS, Arcuri F et al. Increased expression of anti-Müllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1353–1358. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.052>.
- Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, Kajimura I, Harada A, Kitajima Y et al. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg*. 2020;7:600202. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.600202>.
- Ping S, Ma C, Liu P, Yang L, Yang X, Wu Q et al. Molecular mechanisms underlying endometriosis pathogenesis revealed by bioinformatics analysis of microarray data. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):797–804. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3875-y>.
- Dela Cruz C, Reis FM. The role of TGFβ superfamily members in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):511–515. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1018166>.
- De Conto E, Matte U, Bilibio JP, Genro VK, Souza CA, Leão DP, Cunha-Filho JS. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(12):1667–1672. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1026-z>.
- Janusz J, Janusz A, Kondera-Anasz Z, Sikora J, Smycz-Kubańska M, Englisz A et al. Participation of Selected Soluble BMP-2 and BMP-7 Bone Morphogenetic Proteins and Their Soluble Type I ALK-1 and Type II BMPRII Receptors in Formation and Development of Endometriosis. *Biomedicines*. 2021;9(10):1292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101292>.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155(Pt A):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2015.07.023>.
- Мелкозерова ОА, Окулова ЕО, Михельсон АА, Третьякова ТБ. Молекулярно-генетические предикторы и состояние овариального резерва при глуксом инфильтративном эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2021;11(1):175–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.175-186>.
Melkozerova OA, Okulova EO, Mikhelson AA, Tretyakova TB. Molecular Genetic Predictors and Ovarian Reserve in Women with Deep Infiltrating Endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;11(1):175–186. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.175-186>.
- Colaco S, Achrekar S, Patil A, Sawant U, Desai S, Mangoli V, et al. Association of AMH and AMHR2 gene polymorphisms with ovarian response and pregnancy outcomes in Indian women. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(7):1633–1642. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02541-w>.
- Wang F, Niu WB, Kong HJ, Guo YH, Sun YP. The role of AMH and its receptor SNP in the pathogenesis of PCOS. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;439:363–368. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.023>.
- Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333–355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w.37>.
- Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-Müllerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):46. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-46>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natalyaburalkina@yandex.ru

Чекенева Наталья Александровна, врач – акушер-гинеколог, соискатель, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 4ekeneva@gmail.com

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; s_pavlovich@oparina4.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_chuprynin@oparina4.ru

Пилюгина Элина Ивановна, клинический ординатор, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; elya13.11.97@icloud.com

Information about the authors:

Natalya A. Buralkina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Surgical Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natalyaburalkina@yandex.ru

Natalya A. Chekeneva, Obstetrician-Gynecologist, Applicant, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 4ekeneva@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; s_pavlovich@oparina4.ru

Vladimir D. Chuprynin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_chuprynin@oparina4.ru

Ellina I. Pilyugina, Resident, Clinical Resident, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; elya13.11.97@icloud.com

Терапия диеногестом: окно возможностей при эндометриозе

О.В. Якушевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

М.В. Юрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, hi5melisa@gmail.com

Е.А. Межевитинова², <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, идентичной эндометрию, вне полости матки с сопутствующим воспалительным процессом. Точная распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) неизвестна. По некоторым данным, распространенность варьирует от 2 до 10% среди женского населения в целом и до 50% среди женщин с установленным бесплодием. В настоящее время не существует единой теории, которая могла бы полноценно объяснить причины и механизмы развития заболевания. Этиопатогенез эндометриоза широко обсуждается и остается неопределенным. Основными клиническими маркерами заболевания являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния и бесплодие. Прогрессирующее и рецидивирующее течение НГЭ со значимым ухудшением качества жизни женщин служит основной мотивацией для научного сообщества в поиске радикальных терапевтических методов. Основная цель терапии заключается в уменьшении боли, коррекции нарушений репродуктивной функции, предотвращении и/или замедлении возникновения таких долгосрочных последствий, связанных с эндометриозом, как спаечный процесс и злокачественная трансформация. Имеющиеся передовые технологии (минимально инвазивные диагностические методы, возможности магнитно-резонансной томографии, вагинальное ультразвуковое исследование высокого разрешения и т. д.), направленные на установление и изучение патогенеза эндометриоза, позволили оптимизировать терапевтические стратегии. Однако в рутинной клинической практике по-прежнему возникает множество дискуссионных вопросов. В данной статье будет представлен обзор общей базовой концепции патогенеза заболевания и подчеркнута роль гормонального лечения (диеногестом, ДНГ) женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, диеногест, дисменорея, диспареуния, бесплодие, прогестины, тазовая боль

Для цитирования: Якушевская ОВ, Юрова МВ, Межевитинова ЕА. Терапия диеногестом: окно возможностей при эндометриозе. *Медицинский совет.* 2023;17(15):65–70. <https://doi.org/10.21518/ms2023-339>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dienogest Therapy: A Window of Opportunity for Endometriosis

Oksana V. Yakushevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Mariia V. Iurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, hi5melisa@gmail.com

Elena A. Mezhevitinova², <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Endometriosis is a disease characterized by a benign growth of tissue identical to the endometrium outside the uterine cavity with an accompanying inflammatory process. The exact prevalence of external genital endometriosis (EGE) is unknown. According to some data, the prevalence varies from 2% to 10% among the general female population and up to 50% among women with established infertility. Currently, there is no single theory that could fully explain the causes and mechanisms of the development of the disease. The etiopathogenesis of endometriosis is widely discussed and remains uncertain. The main clinical markers of the disease are chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. The progressive and recurrent course of EGE with a significant deterioration in the quality of life of women is the main motivation for the scientific community in the search for radical therapeutic methods. The main goal of therapy is to reduce pain, correct reproductive dysfunction, prevent / slow down the occurrence of such long-term consequences associated with endometriosis, such as fibrosis, adhesions and malignant transformation. Available advanced technologies aimed at establishing and studying the pathophysiology of endometriosis have made it possible to optimize therapeutic strategies. However, many controversial issues still arise in routine clinical practice. This article will provide an overview of the general basic concept of disease pathogenesis and highlight the role of hormonal treatment (dienogest) in women with endometriosis.

Keywords: dienogest, infertility, progestins, pelvic pain, external genital endometriosis, pain syndrome, dysmenorrhea, dyspareunia

For citation: Yakushevskaya OV, Iurova MV, Mezhevitinova EA. Dienogest therapy: a window of opportunity for endometriosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-339>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В эпоху нанотехнологий, современных научных открытий и изобретений эндометриоз уже долгое время остается в тени этиопатогенетической неизвестности и отсутствия радикальных терапевтических стратегий. Заболевание можно представить как конечный результат нерегулируемых взаимодействий между этническими, генетическими, эпигенетическими, иммунорегуляторными, гормональными и экологическими факторами. Невозможность выделения приоритетных патогенетических звеньев в каждом конкретном клиническом случае не позволяет достичь полной остановки прогрессирования и рецидивирования заболевания [1].

В зависимости от локализации очагов эндометриоза можно выделить аденомиоз (эндометриоз матки, внутренний эндометриоз) и проявления наружного генитального эндометриоза (НГЭ), такие как эндометриоидная киста яичника и глубокий инфильтративный (ГИЭ). Перечисленные подтипы могут появляться отдельно или в сочетании [2, 3]. Среди них эндометриоидная киста яичника верифицируется наиболее часто, занимая от 17 до 55%. Частота глубоких инфильтративных форм НГЭ составляет 20% от всех случаев заболевания, причем наиболее частой локализацией являются крестцово-маточные связки [4, 5].

Основной целью терапии является уменьшение болевого синдрома, улучшение репродуктивной функции и профилактика долгосрочных последствий, связанных с эндометриозом (фиброз, спаечный процесс и злокачественная трансформация) [6, 7]. В конечном счете терапия ориентирована на восстановление нормальной анатомии тазовых органов, поддержание оптимального функционального состояния органов-мишеней и улучшение качества жизни [8].

Непрерывно развивающиеся медицинские технологии (минимально инвазивные диагностические/терапевтические оперативные подходы, возможности магнитно-резонансной томографии, ультразвуковое исследование высокого разрешения и т. д.), а также накопленный опыт ведения пациенток с НГЭ позволили оптимизировать контроль течения этого сложного заболевания. Однако в повседневной клинической практике клиницисты сталкиваются с определенным перечнем противоречий. Например, лапароскопия, обеспечивающая прямую визуализацию и возможность проведения гистологической оценки, в перспективе длительное время считалась «золотым стандартом» диагностики эндометриоза [9, 10]. Однако в настоящее время не существует единого мнения, следует ли проводить лапароскопию до этапа консервативного лечения. Кохрановский обзор, состоящий из 57 исследований с участием 9 865 пациенток,

продемонстрировал наличие определенного уровня риска различных осложнений при выполнении диагностической лапароскопии, несмотря на низкий соответствующий показатель смертности [11]. Наконец, насущные нерешенные проблемы ведения пациенток с эндометриозом обусловлены неопределенностью его реального патофизиологического портрета, в связи с чем невозможно выделить универсальный терапевтический подход. В любом случае индивидуальная терапевтическая схема должна быть подобрана исходя из благоприятного профиля «риск – польза» и максимально соответствовать требованиям пациентки (в зависимости от репродуктивных планов) с целью достижения высокой комплаентности, что значимо с позиций долгосрочных прогнозов течения заболевания [12].

Вследствие высокой ассоциативной связи эндометриоза с относительной или абсолютной гиперэстрогемией в практике наиболее часто применяется патогенетически обоснованная гормонотерапия, направленная на подавление влияния эстрогенов и снижение активности очагов эндометриоза. В настоящее время перечень гормональных препаратов для терапии женщин с НГЭ согласно рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2022 г. включает комбинированные гормональные контрацептивы, прогестагены, агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), ингибиторы ароматазы. Выбор гормонального препарата и длительность терапии определяются возрастом пациентки, ее репродуктивными планами, клиническими проявлениями, сопутствующей патологией, степенью распространенности и активности НГЭ [4].

В связи с тем, что эндометриоз относится к хроническому заболеванию и характеризуется прогрессирующим течением, целесообразно проведение динамического наблюдения и обследования пациенток как минимум в течение всего репродуктивного периода, а выбранная схема лечения должна обеспечить максимальную эффективность и позволить избежать повторного хирургического вмешательства. Большая часть гормональных препаратов ассоциируется с определенным перечнем нежелательных явлений и не подходит для использования в долгосрочной перспективе. Поэтому (рекомендации ESHRE 2022 г.) агонисты и антагонисты ГнРГ отнесены к препаратам второй линии терапии пациенток с НГЭ [4].

Согласно международным рекомендациям ESHRE-2022 к средствам лечения пациенток с НГЭ первой линии относят комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и гестагены. Однако КОК не имеют официально зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза и клинических доказательств эффективности. К препаратам выбора первой линии терапии эндометриоза с доказанной эффективностью в рандомизированных

контролируемых испытаниях можно отнести гестагены. ДНГ – высокоэффективное средство уменьшения тяжести эндометриоза, связанного с ним болевого синдрома, а также профилактики рецидива заболевания. Благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, возможность использования в течение длительного времени и экономическая выгода определяют ДНГ как более перспективный препарат по сравнению с агонистами/антагонистами ГнРГ [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИЕНОГЕСТА

ДНГ является производным нортестостерона с высокой биодоступностью, хорошей переносимостью и отсутствием негативных метаболических эффектов. Центральное влияние ДНГ проявляется в виде умеренного ингибирующего действия на секрецию гонадотропинов с последующим надежным подавлением овуляции за счет апоптоза клеток гранулы доминантного фолликула и снижением секреции эстрадиола. Пороговые концентрации эстрадиола (30–50 пг/мл), с одной стороны, не стимулируют пролиферативные процессы в эндометрии, с другой – препятствуют снижению минеральной плотности костной ткани и развитию других нежелательных явлений, связанных с дефицитом эстрогенов, наблюдаемых при применении агонистов ГнРГ [13].

ДНГ активирует фермент 17-β – гидроксистероиддегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в его менее активную изоформу – эстрон, который меняет эстрогенный баланс на локальном уровне. Активация данного фермента осуществляется при взаимодействии прогестероновых рецепторов-β (PR-β) с собственным лигандом. В эндометриодных очагах преимущественно экспрессируются PR-α, обладающие супрессивным воздействием на PR-β. В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано стимулирующее влияние ДНГ на экспрессию PR-β, за счет которого осуществляется снижение резистентности очага эндометриоза к прогестерону, соответственно, реализуется один из механизмов патогенетического воздействия на заболевание [14, 15].

Кроме того, ДНГ ингибирует экспрессию ароматазы – фермента, благодаря которому в эндометриодных очагах поддерживается локальная гиперэстрогения [16].

Два патогенетических механизма объясняют развитие болевого синдрома, связанного с глубоким инфильтративным эндометриозом: хроническое воспаление (метаболическая активность эктопического эпителия) и вторичный фиброз (внедрение эндометриодных желез в рубцовую ткань). Клетки эктопированных эндометриодных очагов экспрессируют ряд цитокинов, участвующих в регуляции клеточной дифференцировки и пролиферации. К одному из маркеров активности патологических эндометриодных очагов в перитонеальной жидкости можно отнести фактор некроза опухолей α (ФНО-α), содержание которого у женщин с НГЭ повышено. В экспериментальных исследованиях *in vivo* было выявлено, что ДНГ блокирует экспрессию циклооксигеназы-2, снижает секрецию интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, тем

самым осуществляет антипролиферативное, противовоспалительное, антиангиогенное влияние. В минимальной суточной дозе (2 мг/сут) ДНГ уменьшает болевой синдром за счет мощного противовоспалительного действия и снижения передачи болевых сигналов, не требуя гистологической верификации эндометриоза [13, 17, 18].

В последнее время в исследованиях отмечалась противоопухолевая направленность влияния ДНГ. Снижение уровня ФНО-α в перитонеальной жидкости, ингибирование внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за пролиферацию и метаболизм), инициация апоптоза клеток в эндометриодном очаге лежат в основе торможения их злокачественной трансформации [19, 20].

Непрерывный прием ДНГ обеспечивает псевдоденудализацию стромальных клеток, атрофию железистого компонента эндометрия с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза [21].

Таким образом, отсутствие у ДНГ негативных метаболических, сосудистых и гепатотоксических эффектов, а также антиандрогенное влияние без минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности обеспечивают хорошую переносимость препарата и высокую приверженность пациентов к продолжению терапии [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕНОГЕСТА

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения в клинической практике ДНГ у женщин с НГЭ. В 2015 г. был опубликован обзор результатов 8 испытаний, в котором, согласно данным проведенного анализа визуально-аналоговой шкалы боли, как в группе плацебо, так и в группе женщин, использующих ДНГ, отмечалось уменьшение болевого синдрома, однако в группе наблюдаемых, принимавших препарат, отмечено статистически значимое превосходство по достижению анальгетического эффекта (15,1 vs 27,4 соответственно, $p = 0,0001$) [23].

Лечение глубокого инфильтративного эндометриоза может быть как хирургическим, направленным на восстановление нормальной анатомии органов малого таза путем разделения спаек и иссечения/коагуляции эндометриодных очагов, так и консервативным. Как правило, оперативное лечение не всегда гарантирует радикальное их удаление. По некоторым данным, частота послеоперационных рецидивов эндометриоза составляет 30% (через 4 года) – 43% (через 8 лет) после операции [24]. В связи с этим сохраняется потребность в назначении эффективной, безопасной и хорошо переносимой гормональной терапии в течение длительного времени. В работах по изучению пролонгированного использования ДНГ (более 12 мес.) была продемонстрирована высокая эффективность последнего в профилактике рецидивов заболевания после оперативного лечения, в уменьшении ассоциированной с эндометриозом боли и размера рецидивирующей эндометриодной кисты яичников [25–27].

Несмотря на то что существуют различные схемы гормональной терапии при НГЭ, единого мнения относительно того, какой препарат следует использовать в конкретной клинической ситуации, достигнуто не было.

Y. Takaesu et al. в своей работе пытались определить, какой препарат (ДНГ или гозерелин) можно считать оптимальным для предотвращения рецидива эндометриоза после проведенного оперативного вмешательства. В результате исследования не наблюдалось существенных различий в частоте послеоперационных рецидивов между группами пациентов, принимавших ДНГ или гозерелин. Однако была обнаружена значительная статистическая разница в частоте рецидивов между группой ДНГ и группой плацебо ($p = 0,027$). Интенсивность менструальной и хронической тазовой боли значительно уменьшилась в обеих основных группах лечения. Побочные эффекты чаще наблюдались в группе использования гозерелина. По мнению авторов, ДНГ по соотношению «риск – польза» является препаратом с более благоприятным профилем для терапии такого хронического заболевания, как НГЭ, в сравнении с гозерелином, применение которого может считаться оптимальным только для краткосрочного применения [28].

В опубликованном в 2017 г. метаанализе проводилась оценка эффективности терапии ДНГ у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с НГЭ. По результатам исследования по сравнению с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином ДНГ являлся наиболее эффективной альтернативой для купирования болевого синдрома на фоне эндометриоза [29].

Далее будут представлены клинические случаи наблюдения за пациентками с НГЭ в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в отделении гинекологической эндокринологии, получавшими терапию с использованием диеногеста после хирургического лечения или без него.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка П., 31 год, наблюдается в Центре с февраля 2022 г. Обратилась на прием с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение года при регулярной половой жизни без применения контрацепции, а также на диспареунию.

Из анамнеза: отмечает наличие миопии легкой степени, хронического аутоиммунного тиреоидита (достигнут эутиреоз). Менструации с 13 лет, установились сразу, менструальный цикл составляет 26–30 дней, кровотечения длятся в среднем по 7 дней, при этом умеренно болезненные в течение последних 6 лет. Беременностей не было.

При обследовании в женской консультации по месту жительства:

- по данным цитологического исследования материала, полученного с экзоцервикса и из цервикального канала (жидкостная цитология): нормальная цитологическая картина (NILM по системе Bethesda);
- по данным ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, выполненного на 7-й день менструального цикла (д. м. ц.): патологии не обнаружено (категория BIRADS 2 с обеих сторон);
- по данным исследования гормонального профиля крови, выполненного на 3-й д. м. ц.: показатели в пределах референсных значений (ФСГ 4,5 мЕД/л; ЛГ 3,8 мЕД/л; эстради-

ол 286 пм/л; ТТГ 2,2 мЕД/л; пролактин 168 мЕД/л). Уровень прогестерона, исследованного на 22-й д. м. ц., – 32 нм/л;

- по данным УЗИ органов малого таза, выполненного на 6-й д. м. ц.: маточное (М)-ЭХО 5 мм; в правом яичнике визуализировано образование с утолщенной капсулой и мелко-дисперсной взвесью (32 мм); левый яичник объемом 8,7 см³, содержит 6 фолликулов в срезе размерами от 2 до 7 мм.

Пациентка направлена на хирургическое лечение в гинекологический стационар, и в последующем была выполнена операция в объеме цистэктомии при лапароскопическом доступе.

На приеме в центре пациентка получила направление на дополнительное обследование для решения вопроса о выборе терапии, по данным которого:

- АМГ составил 1,7 нг/мл;
- по данным МРТ органов малого таза обнаружен умеренно выраженный спаечный процесс, очаги эндометриоза на серозном покрове матки, крестцово-маточных связках, эндометриоидная киста правого яичника размерами 34 мм;
- по данным исследования спермограммы супруга: нормозооспермия;
- по данным гистеросальпингографии: маточные трубы проходимы.

Учитывая низкий овариальный резерв, настойчивое желание пациентки провести изначально консервативное лечение, рекомендована терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут (ДляЖенс метри, ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) с последующим динамическим контролем МРТ органов малого таза через 6 мес.

На приеме через 6 мес. терапии диеногестом пациентка отмечала отсутствие диспареунии, периодически ациклические мажущие выделения из половых путей, не причиняющие дискомфорт и не требующие отмены терапии.

МРТ органов малого таза через 6 мес. терапии диеногестом: отмечена суммарно-положительная динамика эндометриоидного процесса на фоне гормонального лечения – размеры эндометриоидной кисты правого яичника уменьшены до 17 мм.

Пациентка настояла на самостоятельной попытке наступления беременности. Через 2 мес. после отмены терапии диеногестом наступила беременность. Пациентка находится под наблюдением врачей-акушеров.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О. в возрасте 36 лет обратилась на прием в Центр для прегравидарной подготовки после оперативного лечения по поводу наружного генитального эндометриоза, выполненного в объеме: адгезиолизис, иссечение и коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза брюшины малого таза, крестцово-маточных связок, клетчатки малого таза, дисковидной резекции сигмовидной кишки (шейвинг). Оперативное лечение выполнено лапароскопическим доступом. В результате хромогидротубации было показано, что маточные трубы проходимы.

Из анамнеза: менструации с 12 лет, установились сразу, менструальный цикл составляет 28 дней,

длительность кровотечений по 7 дней, менструации болезненные с момента менархе. Ранее была одна беременность, которая завершилась своевременными родами.

С 2020 г. пациентка наблюдается у гинеколога в женской консультации по месту жительства по поводу дисменореи, хронической тазовой боли. В течение трех лет принимала комбинированные оральные контрацептивы (этинилэстрадиол 0,03 мг + диенгест 2 мг). В течение двух лет отмечала положительную динамику в виде купирования дисменореи, а также уменьшения кровопотери в менструальные дни. За последний год появились боли в нижних отделах живота, не связанные с менструальным циклом, запоры.

По МРТ органов малого таза, выполненной до оперативного лечения: в области ректосигмоидного отдела кишечника визуализируется очаг эндометриоза размерами до 2,5 см с признаками прорастания в серозную и мышечную оболочки и с фиксацией прилежащей стенки матки.

Учитывая распространенность (глубокая инфильтративная форма) и высокую вероятность рецидивирования эндометриоза после оперативного этапа лечения, пациентке, планирующей беременность, был назначен диенгест в дозе 2 мг/сут – ДляЖенс метри («Фармасинтез-Тюмень») и рекомендовано динамическое контрольное наблюдение в виде выполнения МРТ органов малого таза через 6 мес.

На приеме через 6 мес. терапии диенгестом пациентка отметила купирование болевого синдрома. По данным МРТ органов малого таза: послеоперационные изменения в полости малого таза, МР-картина зоны фиксации стенки матки в ретроцервикальной зоне к прилежащей стенке в области ректосигмоидного перехода, МР-признаков наличия эндометриозных инфильтратов не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История изучения эндометриоза официально начинается с 1860 г., когда патофизиолог Венского университета Карл Фон Рокитанский впервые описал морфологические изменения при данном заболевании. Дальнейший прорыв в изучении этиопатогенеза эндометриоза связан с открытием микроскопа, развитием анестезиологии, разработкой и усовершенствованием хирургического оборудования и техники выполнения оперативного лечения. Однако накопленные за последние 150 лет знания и опыт не позволяют исчерпывающе объяснить истинный механизм развития патологического процесса [30, 31].

Широкая палитра клинических проявлений и локализации данного заболевания (от бессимптомных до атипичных и тяжелых форм, от локального поражения органов репродуктивной системы до распространенного, в т. ч. экстрагенитального, процесса) требует продолжения этиопатогенетического научного поиска и имплементации соответствующего диапазона терапевтических стратегий.

Прогестины рассматриваются как оптимальный вариант для подавления активности эндометриозных очагов и уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом. Важным преимуществом ДНГ считается то, что он не снижает минеральную плотность костной ткани и не вызывает побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов, и поэтому может назначаться в долгосрочной перспективе. По результатам многочисленных испытаний ДНГ отнесен к прогестагену, который должен использоваться специально для лечения женщин с эндометриозом [4].

Поступила / Received 07.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

- Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(6):927–934. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>.
- Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M et al. New understanding of diagnosis, treatment and prevention of endometriosis. *Int J Environ Res Publ Health.* 2022;19:6725. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH et al. Maintenance therapy for preventing endometrioma recurrence after endometriosis resection surgery – a systematic review and network meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(5):602e12. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.11.024>.
- International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Carla Tomassetti, Neil P Johnson. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1849–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.032>.
- Li YT, Lee WL, Wang PH. Is it possible to use the serum levels of alpha 1-antitrypsin as a serum biomarker to distinguish endometriosis and endometriosis-associated epithelial ovarian cancers? *J Chin Med Assoc.* 2021;84(11):985e6. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000644>.
- Yang ST, Chang WH, Lee NR, Lai WA, Shen SH, Lee WL et al. Endometriosis-associated epithelial ovarian cancer is a more complicated disease than we suspected before. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(6):1112e5. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.09.027>.
- Dalkalitis A, Salta S, Tsakiridis I, Dagklis T, Kalogiannidis I, Mamopoulos A et al. Inguinal endometriosis: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):24e33. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.11.007>.
- Yang ST, Lee WL, Wang PH. Revisit pure laparoscopic surgery for patients with complicated benign diseases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:411e2. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.03.003>.
- Baušić A, Coroleuc C, Coroleuc C, Comandaşu D, Matasariu R, Manu A et al. Transvaginal ultrasound vs. Magnetic resonance imaging (MRI) value in endometriosis diagnosis. *Diagnostics.* 2022;12(7):1767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071767>.
- Ahmad G, Baker J, Finnerty J, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD006583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006583.pub5>.
- Pascoal E, Wessels JM, Aas-Eng MK, Abrao MS, Condous G, Jurkovic D et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):309–327. <https://doi.org/10.1002/uog.24892>.
- Клюкина ЛА. Диенгест – современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;3(3):165–166. Режим доступа: <https://archivovog.com/2313-8726/article/view/35358>.
- Клюкина ЛА. Диенгест: current views on hormone therapy as part of the complex treatment of endometriosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(3):165–166. (In Russ.) Available at: <https://archivovog.com/2313-8726/article/view/35358>.
- Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(9):712–715. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1314458>.
- Klippling C, Duijkers I, TA F, SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil Steril.* 2010;94(4):S181. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.708>.
- Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):644–648. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.911279>.
- Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E 2

- production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*. 2012;97(2):477–482. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.005>.
18. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65(3):183–192. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>.
 19. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril*. 2015;104(3):655–664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.020>.
 20. Saito F, Tashiro H, Yamaguchi M, Honda R, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anti-cancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):403–407. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1124411>.
 21. Чернуха ГЕ. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований). *Проблемы репродукции*. 2012;(4):63–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2012/4/031025-72172012414>. Chernukha GE. Modern progestins in the treatment of endometriosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012;(4):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2012/4/031025-72172012414>.
 22. Хилькевич ЕГ, Лисицына ОИ. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет*. 2017;(13):54–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>. Khilkevich EG, Lisitsyna OI. Modern aspects of endometriosis treatment. Use of dienogest. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):54–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>.
 23. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):523–529. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3681-6>.
 24. Волков ВГ, Малых НЕ. Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):226–230. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230>. Volkov VG, Malykh NE. Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):226–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230>.
 25. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:51–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.07.014>.
 26. Park SY, Kim SH, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):215. <https://doi.org/10.5653/serm.2016.43.4.215>.
 27. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):646–649. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1147547>.
 28. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sakaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(9):1152–1158. <https://doi.org/10.1111/jog.13023>.
 29. García Uranga-Romano J, Hernández-Valencia M, Zárate A, Basavilvazo-Rodríguez MA. Evaluación de dienogest en el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Un metaanálisis de su efectividad [Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness]. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):452–455. (In Spanish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499>.
 30. Балан ВЕ, Орлова СА, Журавель АС, Овчинникова ВВ, Титченко ЮП, Тихомирова ЕВ и др. От истории изучения эндометриоза к современным методам лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):102–106. <https://doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106>. Balan VE, Orlova SA, Zhuravel AS, Ovchinnikova VV, Titchenko Yu P, Tikhomirova EV et al. From the history of studies of endometriosis to current treatments. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(4):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106>.
 31. Лишук В. Неизвестные штрихи в истории эндометриоза. Краткий конспект результатов научного поиска проф. С. Незхат. *История медицины*. 2013;(2):20. Режим доступа: https://oberig.ua/media/files/ZTG_2_2013-2_Lischuk.pdf. Lischuk V. Unknown details in endometriosis history. Summary of the results of Prof. C. Nezhat's scientific research. *History of Medicine*. 2013;2(41):20. (In Russ.) Available at: https://oberig.ua/media/files/ZTG_2_2013-2_Lischuk.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Якушевская, Е.А. Межевитинова

Написание текста – О.В. Якушевская, М.В. Юрова

Описание клинического случая – М.В. Юрова

Обзор литературы – О.В. Якушевская

Перевод на английский язык – М.В. Юрова

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Yakushevskaya, Elena A. Mezhevitinova

Text development – Oksana V. Yakushevskaya, Mariia V. Iurova

Description of the clinical case – Mariia V. Iurova

Literature review – Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Mariia V. Iurova

Информация об авторах:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; hi5melisa@gmail.com

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mejevitinova@mail.ru

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; hi5melisa@gmail.com

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mejevitinova@mail.ru

Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года

Е.П. Хашченко^{1✉}, khashchenko_elena@mail.ru, М.Н. Алексеева², Е.В. Уварова^{1,3}, А.С. Сивирioва², С.А. Сальникова¹, С.О. Кюрдзиди³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Несвоевременная диагностика и лечение эндометриоза приводят к снижению качества жизни и хронизации болевого синдрома у молодых пациенток.

Цель. Изучить показатели качества жизни, тревожности, депрессии и болевого синдрома у подростков с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

Материалы и методы. В проспективное продольное исследование включены 45 девочек от 13 до 17 лет с подтвержденным диагнозом ПЭ. Оценка болевого синдрома (ВАШ, опросник боли Мак-Гилла), тревожно-депрессивных симптомов (шкала депрессии Бека (BDI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник Спилбергера (STAI)), показателей качества жизни (SF-36) произведена до и после 1 года лечения пациенток (диеногест в непрерывном режиме, НПВС и дротаверин с целью купирования болевого синдрома).

Результаты. Через 1 год на фоне терапии у девочек с ПЭ значительно снизилась выраженность дисменореи и хронической тазовой боли, гастроинтестинальных симптомов и дизурии, ограничения повседневной активности и работоспособности ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено снижение показателей тревожно-депрессивных расстройств (BDI депрессии, HADS тревоги и депрессии, STAI реактивной и личностной тревожности ($p < 0,001$)) и улучшение показателей качества жизни (физический и психологический компонент, средний индекс ($p < 0,001$)). Отмечена тенденция к снижению гормональных и воспалительных параметров крови на фоне лечения в пределах референсных интервалов. Показано, что уровень эстрадиола является фактором высоких значений аффективной симптоматики у подростков с ПЭ: реактивная тревожность STAI ($p = 0,046$), тревога и депрессия по шкале HADS ($p = 0,044$ и $0,033$ соответственно).

Заключение. Терапия ПЭ у подростков в течение 1 года (диеногест непрерывно, комбинация НПВС с дротаверином при болевом синдроме) была ассоциирована со значимым улучшением качества жизни, снижением выраженности тревожно-депрессивных расстройств и болевого синдрома, что подтверждает необходимость начала терапии с момента манифестации заболевания в подростковом возрасте.

Ключевые слова: перитонеальный эндометриоз, тазовая боль, дисменорея, тревожность, депрессия, качество жизни, диеногест, дротаверин, спазмолитик

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Минздрава России «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонализированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-A21.

Для цитирования: Хашченко ЕП, Алексеева МН, Уварова ЕВ, Сивирioва АС, Сальникова СА, Кюрдзиди СО. Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года. *Медицинский совет.* 2023;17(15):72–81. <https://doi.org/10.21518/ms2023-345>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of quality of life, anxiety-depressive symptoms and severity of dysmenorrhea in adolescent girls with peritoneal endometriosis during conservative therapy for a year

Elena P. Khashchenko^{1✉}, khashchenko_elena@mail.ru, Maria N. Alekseeva², Elena V. Uvarova^{1,3}, Anastasia S. Sivirnova², Irina A. Salnikova¹, Stanislav O. Kyurdzidi³

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Delayed diagnosis and treatment of endometriosis lead to impaired quality of life and pain chronification in young female patients.

Aim. To study indicators of quality of life, anxiety, depression and pain syndrome in adolescents with peritoneal endometriosis (PE) over a one-year period of conservative therapy.

Materials and methods. A total of 45 girls aged 13 to 17 years with a confirmed diagnosis of PE were enrolled in a prospective longitudinal study. Pain syndrome (VAS, McGill Pain Questionnaire), anxiety-depressive symptoms (Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)), quality of life indicators (SF-36) were assessed before and after one year of treatment in female patients (dienogest administered continuously, NSAIDs and drotaverine for immediate pain relief only).

Results. One year of therapy resulted in a significant decrease in the severity of dysmenorrhea and chronic pelvic pain, gastrointestinal symptoms and dysuria, daily activity and productivity impairment ($p < 0.001$) in girls with PE. In addition, the study demonstrated decreased indicators of anxiety and depressive disorders (BDI depression, HADS anxiety and depression, STAI reactive and personal anxiety ($p < 0.001$)) and an improvement in quality-of-life indicators (physical and psychological component, average index ($p < 0.001$)). There was a declining trend in blood hormone and inflammation test results within the reference range during treatment. The estradiol level has been shown to be a risk factor for high levels of affective disorder symptoms in adolescents with PE: STAI reactive anxiety ($p = 0.046$), HADS anxiety and depression ($p = 0.044$ and 0.033 , respectively).

Conclusion. The one-year therapy of PE in adolescents (dienogest administered continuously, a combination of NSAIDs and drotaverine in pain syndrome only) was associated with significantly improved quality of life, decreased severity of anxiety-depressive disorders and pain, which confirms the need to start therapy when symptoms of the disease begin to show themselves in adolescence.

Keywords: peritoneal endometriosis, pelvic pain, dysmenorrhea, anxiety, depression, quality of life, dienogest, drotaverine, antispasmodic

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support of the state assignment of the Ministry of Health of Russia "The role of disorders of energy metabolism and immune defense in the development of various forms of endometriosis, the development of personalized therapy and the forecast of its effectiveness in the early reproductive period (from menarche to 18 years)" 18-A21.

For citation: Khashchenko EP, Alekseeva MN, Uvarova EV, Sivirnova AS, Salnikova IA, Kyurdzidi SO. Indicators of quality of life, anxiety-depressive symptoms and severity of dysmenorrhea in adolescent girls with peritoneal endometriosis during conservative therapy for a year. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):72–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-345>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, при котором эндометриоподобная ткань обнаруживается за пределами матки, включая брюшную и тазовую полость. Эктопические очаги, подобные эндометрию, при имплантации в ткани остаются чувствительными к эстрогенам, реагируют менструально-подобной реакцией десквамации эндометрия, кровотечением в брюшную полость, образованием рубцовой ткани, что часто сопровождается хронической тазовой болью

и дисменореей как основными клиническими симптомами эндометриоза. Хроническая тазовая боль при эндометриозе в ряде случаев может настолько выражено влиять на повседневную деятельность и работоспособность, что приводит к социальной дезадаптации пациенток и потере производительности, ежемесячному в течение нескольких дней на протяжении многих лет пропуску школы/работы, многократному посещению врачей и длительному лечению, развитию аффективной симптоматики [1–4]. Пациентки сталкиваются с выраженным ухудшением качества жизни, связанного

с физическим и психическим здоровьем, по сравнению со здоровыми сверстниками [5, 6].

Несмотря на растущую осведомленность о том, что эндометриоз часто манифестирует в подростковом возрасте, большинство исследований по данному заболеванию не включают эту возрастную группу, в связи с чем данные о влиянии эндометриоз-ассоциированной дисменореи на качество жизни у подростков крайне ограничены. При этом в исследовании J.S. Gallagher et al. было показано нарушение качества жизни, связанного с физическим и психическим здоровьем, у молодых девушек с эндометриозом в возрасте 15–25 лет [7]. На сегодняшний день общепризнано, что эндометриоз в подростковом возрасте недооценен: многие женщины с этим диагнозом во взрослом возрасте сообщают о появлении первых симптомов еще в подростковом возрасте [8–10]. Кроме того, и у подростков, и у взрослых наблюдается значительная задержка в постановке диагноза в среднем на 7–10 лет, и есть опасения, что это может способствовать прогрессированию заболевания и страданиям молодых девушек [10–12].

У пациенток с хронической тазовой болью на фоне эндометриоза наблюдается центральная и периферическая сенсibilизация, в формировании которой играет роль висцеросоматическая конвергенция и висцеросоматические рефлексы [13, 14]. Висцеральные афферентные волокна имеют окончания на разных уровнях спинного мозга, что обуславливает формирование болевого синдрома в удаленных от пораженного висцерального органа областях, способствуя возникновению аллодинии, гипералгезии и отраженной боли, наблюдаемой при хронической тазовой боли.

Показано, что постоянное воздействие импульсов на фоне снижения порога возбуждения нервных окончаний при хроническом воспалении способствует повышению мышечного тонуса, а также возникновению устойчивого спазма у пациенток с эндометриозом. Известно, что у пациенток с хронической тазовой болью формируются висцеросоматические охранительные рефлексы, что приводит к сокращению мышц в ответ на висцеральную боль и дисфункции тазового дна в связи с активацией миофасциальных триггерных точек (MTTrPs). Триггерные точки MTTrPs представляют собой небольшие пальпируемые узелки в устойчивом состоянии контрактуры [13] при различных причинах миофасциальной боли (при интерстициальном цистите, вульводинии, синдроме раздраженного кишечника, уретральном синдроме), в том числе у пациенток с эндометриозом.

В исследовании P. Stratton et al. показано, что для пациенток с эндометриозом чаще характерна периферическая и центральная сенсibilизация, а также MTTrPs, что было подтверждено при биопсии [15, 16]. По-видимому, MTTrPs и сенсibilизация вносят значительный вклад в генез хронической тазовой боли при эндометриозе. Прямая иннервация сенсорными и симпатическими нервными окончаниями эндометриоидных имплантатов создает основу для активации висцеральной ноцицепции и периферической сенсibilизации, в то время как центральная сенсibilизация является основой поддержания

болевого синдрома вне зависимости от исходных стимулов. Нарушение обработки ноцицептивных сигналов может происходить в медиальной поверхности коры, латеральных префронтальных, лобных и теменных долях, а также в височной доле [16]. При этом висцеросоматическая конвергенция способствует направлению болевых ощущений к соматическим структурам, а также является триггером рефлексов, вызывающих мышечный спазм и образование MTTrPs. В свою очередь, MTTrP представляют собой дополнительный источник ноцицептивного воздействия и являются ключевым компонентом хронизации тазовой боли, в том числе у пациенток с эндометриозом.

Учитывая, что хроническое системное воспаление и периферическая сенсibilизация играют одну из ключевых ролей в формировании болевого синдрома при эндометриозе, с целью купирования дисменореи используются комбинации противовоспалительных препаратов и спазмолитиков на фоне длительной патогенетической гормональной терапии.

Цель исследования – изучить показатели качества жизни, тревожности, депрессии и болевого синдрома у подростков с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в которое вошли 45 пациенток в возрасте от 13 до 17 лет с подтвержденным при лапароскопии диагнозом ПЭ, проходившие стационарное лечение и последующее амбулаторное наблюдение. Оценку клинической картины и особенностей болевого синдрома проводили до назначения терапии и через 1 год на фоне терапии. В качестве патогенетической терапии заболевания, согласно инструкции, использовали препарат гестагена (диеногест в дозе 2 мг) ежедневно длительно без перерывов. С целью купирования болевого синдрома в дни менструации или вне менструальных выделений использовали нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) – селективный ингибитор активности циклооксигеназы 2-го типа нимесулид 50–100 мг 1–3 раза в сутки и спазмолитик дротаверин 40 мг 2 таблетки 2–3 раза в день.

Критерии включения:

- возраст 13–17 лет включительно (после наступления менархе);
- клиническая симптоматика жалоб на стойкую дисменорею и хроническую тазовую боль;
- подтвержденный диагноз разных форм генитального эндометриоза (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и лапароскопической картины);
- результаты необходимых лабораторно-инструментальных исследований;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст старше 18 лет;
- соматическая, эндокринная патология, онкологические заболевания;

- инфекционные заболевания;
- пороки развития половой системы, связанные с нарушением оттока менструальной крови;
- отсутствие необходимых лабораторно-инструментальных исследований и клинично-диагностических шкал;
- отсутствие информированного согласия.

Дизайн исследования: проспективное лонгитюдное (продольное) исследование.

Была проведена оценка анамнестических параметров пациенток, болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и краткой формы опросника Мак-Гилла, тревожно-депрессивной симптоматики (шкала депрессии Бека (BDI), тревожности личностной и реактивной Спилбергер (STAI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)), показателей качества жизни (SF-36) до лечения и через 1 год на фоне консервативной терапии.

Оценка анамнестических и клинических параметров пациенток включала показатели:

- регулярности менструаций;
- времени возникновения менструальных болей;
- локализации боли в последние 3 мес.;
- характера боли;
- изменения боли после менархе;
- факторов, способствующих усилению менструальной боли;
- данных наследственности.

Оценка клинично-лабораторных данных включала:

- общий анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, незрелые гранулоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, скорость оседания эритроцитов;
- биохимический анализ крови: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин общий и прямой, С-реактивный белок;
- гормональный профиль крови на 2–4-й день менструального цикла: тиреотропный гормон, лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, кортизол, антимюллеров гормон, андростендион, дегидроэпиандростерона сульфат; глобулин, связывающий половые гормоны; онкомаркеры CA-125, CA-19-9.

Краткая форма болевого опросника Мак-Гилла (Short Form McGill Pain Questionnaire 2, SF-MPQ-2) состоит из 22 пунктов, исследующих 4 измерения: постоянная боль, периодическая боль, нейропатическая боль, аффективные дескрипторы. Пациентке необходимо оценить интенсивность каждой из характеристик боли, которую она ощущала в течение прошлой недели, по шкале от 0 до 10, где 0 означает отсутствие боли, а 10 – самую сильную боль, которую можно себе представить.

BDI является одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки общего психического здоровья, включая депрессию и тревогу. STAI является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Сопоставление результатов по обеим подшкалам дает возможность оценить

индивидуальную значимость стрессовой ситуации для испытуемого. HADS содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Суммарные баллы считаются по каждой подшкале отдельно.

Тест стрессового напряжения – составной опросник, включающий вегетативные симптомы субъективно переживаемого стресса. Вопросы включают оценку частоты проявления вегетативных симптомов стресса со стороны сердца (ощущение сердцебиения, замирания, остановки сердца), дыхания (чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание), желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, вздутие живота, боли в животе), обмороков, приступообразных головных болей. Кроме того, в опроснике оценивается нервозность (степень беспокойства), отношение к жизни (ощущение неудовлетворенности) и проблемы с концентрацией внимания, а также наличие проблем в семье, школе и личных отношениях.

Краткий психологический опросник – составной опросник, оценивающий реактивность нервной системы (нервные вспышки), отношение к окружающему миру (доверие к людям, оценка собственных достижений другими людьми), а также частоту депрессивных и тревожных симптомов (приступы страха или паники, чувство тоски, печали, беспокойство, напряженность, тревога).

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Для оценки в исследовании были выбраны результаты по обобщающим шкалам «Физический компонент здоровья», «Психологический компонент здоровья» и «Усредненная оценка качества жизни».

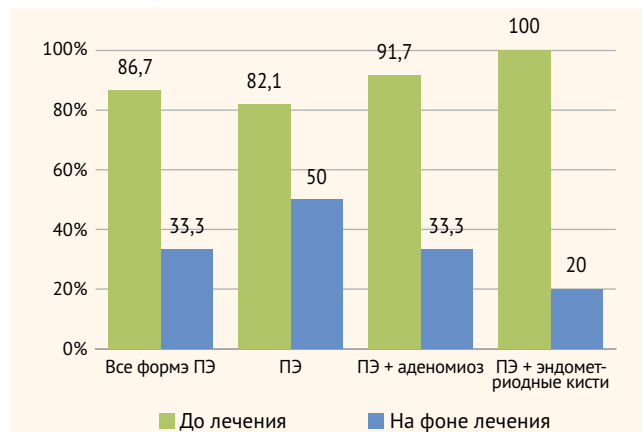
Описательная статистика и анализ результатов исследования были проведены с помощью программ IBM SPSS Statistics 28.0.1 и Statistica 10.0. Оценивали нормальность распределения признака с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнении переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), статистический анализ изменения количественных переменных в группе до и после лечения оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Связь считалась значимой для $p < 0,05$. Для анализа разницы частот в зависимой выборке до и после лечения использован критерий χ^2 МакНемара. Для оценки влияния категориальных факторов на зависимую переменную был проведен анализ методами простой логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены пациентки с ПЭ ($n = 45$), которые в 26,7% (12/45) случаев имели сочетание с аденомиозом, в 11,1% (5/45) – с эндометриозными кистами. Были выделены подгруппы в зависимости от формы ПЭ: тазовой брюшины, ПЭ в сочетании с аденомиозом и ПЭ с эндометриозом яичника.

● **Рисунок 1.** Снижение частоты дисменореи среднетяжелой степени через 1 год на фоне консервативной терапии (Q-критерий Кохрена, $p < 0,001$)

● **Figure 1.** Reduction of the frequency of moderate dysmenorrhea after one year of conservative therapy (Cochran's Q test, $p < 0.001$)



ПЭ – перитонеальный эндометриоз.

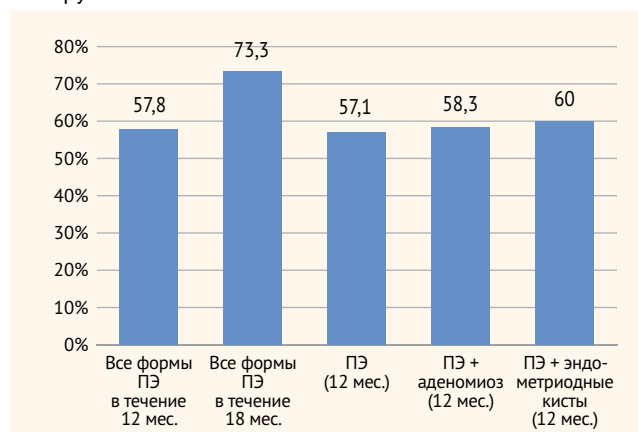
Основной среди пациенток была жалоба на среднетяжелую выраженность дисменореи (в 86,7% (39/45)). Большинство девушек описывали свои ощущения как резкие боли внизу живота, имеющие пульсирующий характер, достигающие значений очень интенсивной боли (выше 7–8 баллов по ВАШ). При этом изолированный прием НПВС и спазмолитических препаратов или не оказывал терапевтического эффекта совсем, или он был непродолжительный и недостаточный. У некоторых пациенток болевая симптоматика сопровождалась синкопальными состояниями, рвотой и диареей. Часть девушек также отмечали, что боли не заканчиваются, а только уменьшаются с прекращением менструального кровотечения и могут появиться в любой день менструального цикла.

Через 1 год на фоне терапии отмечено значимое снижение частоты среднетяжелой степени дисменореи во всех подгруппах ПЭ (динамика ВАШ на фоне лечения: $8,5 \pm 1,8$ против $1,6 \pm 2,0$; $p < 0,001$) (рис. 1). Кроме того, на фоне консервативной терапии в большинстве случаев удалось добиться прекращения менструальной функции у большинства пациенток с ПЭ, в том числе в подгруппе ПЭ в сочетании с аденомиозом – через 12 мес. При этом в большинстве случаев пациентки продолжили лечение по той же схеме консервативной терапии, и было показано, что через 18 мес. приема частота аменореи и результаты были на 15,7% выше, а значит, и эффективность терапии повысилась (рис. 2).

Нужно отметить, что при оценке побочных эффектов значимой разницы между подгруппами выявлено не было (рис. 3). Большинство пациенток не отметили какого-либо влияния на массу тела, в 4 случаях (8,9%) – ее снижение и в 1 случае (2,2%) – повышение. При этом на фоне терапии у пациенток значимо снизилась частота ассоциированной с эндометриозом боли вне менструации, ограничений повседневной активности и работоспособности, дизурии и гастроинтестинальных симптомов, что привело к значимому снижению в потребности

● **Рисунок 2.** Частота аменореи на фоне консервативной терапии

● **Figure 2.** Frequency of amenorrhea during conservative therapy



ПЭ – перитонеальный эндометриоз.

в приеме обезболивающих и спазмолитических препаратов через 1 год на фоне лечения по сравнению с состоянием до начала лечения.

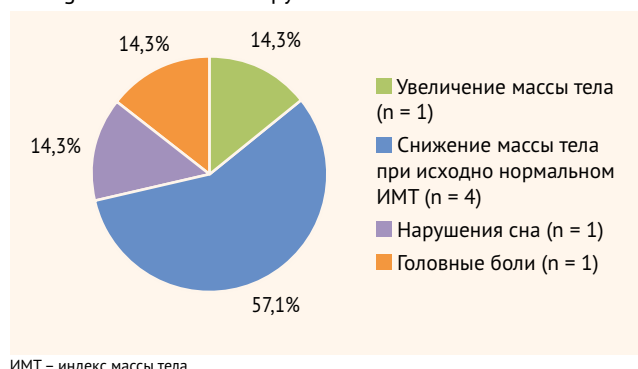
Кроме того, лечение было ассоциировано со значительным улучшением показателей качества жизни (по физическому, психическому и усредненному индексу), а также снижением выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по шкалам BDI, HADS, а также STAI до нормативных значений через 1 год на фоне терапии (табл. 1).

При этом гормональный профиль сохранялся в пределах нормативных значений через 1 год на фоне консервативной терапии. Кроме того, сывороточные уровни CA-125 у пациенток с разными формами генитального эндометриоза до и на фоне лечения значимо снизились во всех подгруппах (все формы ПЭ), что может говорить об угнетении пролиферативной активности эндометрия, в клетках которого он экспрессируется (табл. 2).

С целью выявления предикторов развития аффективных расстройств и прогноза эффективности терапии у пациенток раннего репродуктивного возраста

● **Рисунок 3.** Частота и характеристика побочных эффектов на фоне консервативной терапии

● **Figure 3.** Frequency and characteristics of side effects during conservative therapy



ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 1.** Частота и динамика симптомов, ассоциированных с эндометриозом, у пациенток на фоне терапии в течение 1 года, $M \pm SD$

● **Table 1.** Frequency and changes in symptoms associated with endometriosis in patients over a one-year period of conservative therapy, $M \pm SD$

Опросник	До лечения	На фоне лечения	p
Визуально-аналоговая шкала, баллы:			
• боль в каждую менструацию;	$8,5 \pm 1,8$ 95,6% (43/45)	$1,6 \pm 2,0$ 6,7% (3/45)	<0,001
• боль внизу живота вне менструации;	57,8% (26/45)	6,7% (3/45)	0,107
• нет боли;	0% (0/45)	60,0% (27/45)	<0,001
• необходимость в приеме НПВС во время менструации	75,6% (34/45)	13,3% (6/45)	<0,001
Ограничение повседневной активности	75,6% (34/45)	6,7% (3/45)	<0,001
Слабость, снижение работоспособности во время менструации	73,3% (33/45)	6,7% (3/45)	<0,001
Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея, боль при дефекации)	40,0% (18/45)	4,4% (2/45)	0,001
Дизурические симптомы	20,0% (9/45)	0	0,008
Краткая форма опросника Мак-Гилла:			
• постоянная боль;	$3,8 \pm 1,9$	$0,7 \pm 0,7$	<0,001
• периодическая боль;	$2,7 \pm 1,9$	$0,5 \pm 0,6$	
• нейропатическая боль;	$1,8 \pm 1,7$	$0,4 \pm 0,8$	
• аффективные дескрипторы	$5,5 \pm 2,7$	$0,7 \pm 0,9$	
Шкала депрессии Бека	$11,9 \pm 9,4$	$3,7 \pm 2,7$	<0,001
HADS тревога	$7,9 \pm 4,5$	$3,4 \pm 2,2$	<0,001
HADS депрессия	$5,3 \pm 3,7$	$2,2 \pm 1,5$	<0,001
Личностная тревожность (STAI-T)	$46,9 \pm 12,5$	$37,3 \pm 10,0$	<0,001
Реактивная тревожность (STAI-S)	$44,8 \pm 11,4$	$32,7 \pm 7,4$	<0,001
Опросник качества жизни SF-36:			
• физический компонент;	$55,2 \pm 21,3$	$80,1 \pm 12,3$	<0,001
• психологический компонент;	$51,5 \pm 23,6$	$73,1 \pm 10,2$	
• усредненная оценка	$54,1 \pm 19,8$	$76,8 \pm 9,7$	

Примечание. Динамика показателей по визуально-аналоговой шкале представлена в виде % (n/N), расчет произведен с помощью критерия χ^2 МакНемара для связанных выборок; $M \pm SD$ рассчитаны с помощью t-теста для связанных выборок. НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; STAI – шкала тревоги Спилбергера.

с эндометриозом был проведен регрессионный анализ влияния объективных и субъективных факторов. Согласно его данным подтверждено, что повышенный уровень эстрадиола является значимым независимым предиктором высоких баллов по шкалам тревоги ($F = 5,62$, $p = 0,004$) и депрессии ($F = 9,86$, $p = 0,033$) HADS, а также STAI ($F = 3,16$, $p = 0,046$), аффективных дескрипторов боли ($F = 9,79$, $p = 0,004$) и постоянной боли по опроснику Мак-Гилла ($F = 12,49$, $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Множество симптомов, связанных с эндометриозом, такие как тазовая боль, менструальная боль и кровяные выделения вне менструального цикла, являются серьезной проблемой для соматического и психического здоровья молодых женщин [2, 3, 16, 17]. При этом в большинстве случаев боль возникает с первой менструации и наблюдается не только во время нее, но и в другие дни менструального цикла. Учитывая задержку в постановке диагноза в среднем на 10 лет, что особенно характерно для молодой группы пациенток, данные симптомы приводят к гипералгезии, центральной сенсibilизации, развитию признаков тревожно-депрессивных симптомов и в целом способствуют прогрессированию заболевания,

образуя порочный круг [18]. Однако подобные исследования лимитированы у подростков, в то время как эндометриоз, манифестирующий в подростковом возрасте, зачастую имеет наиболее агрессивное течение.

Лечение эндометриоза у подростков имеет те же принципы, что и у пациенток репродуктивного периода. Препараты прогестерона рассматриваются в качестве первой линии патогенетической терапии в лечении эндометриоза с минимальными рисками и максимальным клиническим эффектом [10, 19–21]. Действие препаратов прогестерона обусловлено способностью вызывать децидуальную трансформацию, в том числе в эктопических очагах эндометрия, а также иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом [19, 20, 22]. Кроме перечисленного, прогестины оказывают подавляющее воздействие на местную продукцию эстрадиола в гетеротопиях. Диеногест оказывает ингибирующий эффект на экспрессию ароматазы и 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го и 2-го типа, которые катализируют превращение эстрогена в эстрадиол и инактивацию эстрадиола. Наши результаты согласуются с данными об эффективном влиянии терапии диеногеста в отношении болевого синдрома, косвенно подтверждают антипролиферативное действие за счет снижения уровня CA-125, а также относительное снижение уровня эстрадиола на фоне

● **Таблица 2.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток на фоне терапии в течение 1 года

● **Table 2.** Changes in clinical and laboratory test results in patients over a one-year period of conservative therapy

Форма эндометриоза у пациенток	До лечения	На фоне лечения	p
Эстрадиол, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), пг/мл			
Все формы	133,0 (86,1; 355,0)	85,2 (63,4; 132,9)	0,001
Тазовой брюшины	430,5 (164,0; 685,4)	82,9 (74,1; 105,7)	0,042
В сочетании с аденомиозом	313,0 (297,6; 677,0)	134,3 (115,7; 386,4)	0,040
С эндометриомой яичника	115,4 (78,6; 405,6)	72,9 (35,0; 132,9)	0,471
Лютеотропный гормон, М ± SD, МЕ/л			
Все формы	5,6 ± 2,7	5,6 ± 4,7	0,931
Тазовой брюшины	6,8 ± 3,1	6,4 ± 4,5	0,820
В сочетании с аденомиозом	4,9 ± 1,8	5,6 ± 5,1	0,853
С эндометриомой яичника	5,7 ± 2,3	5,2 ± 4,6	0,511
Фолликулостимулирующий гормон, М ± SD, МЕ/л			
Все формы	5,2 ± 1,9	5,4 ± 2,1	0,754
Тазовой брюшины	5,5 ± 2,1	5,7 ± 1,9	0,365
В сочетании с аденомиозом	5,1 ± 1,8	5,2 ± 2,3	0,850
С эндометриомой яичника	4,5 ± 2,1	4,4 ± 1,6	0,141
Пролактин, М ± SD, мМЕ/л			
Все формы	378,7 ± 300,9	299,9 ± 191,4	0,181
Тазовой брюшины	504,3 ± 273,7	574,5 ± 230,9	0,480
В сочетании с аденомиозом	297,4 ± 96,3	298,7 ± 76,2	0,293
С эндометриомой яичника	602,5 ± 543,5	294,5 ± 114,1	0,074
CA-125, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), Ед/мл			
Все формы	24,0 (12,0; 32,5)	12,3 (8,5; 14,4)	<0,0001
Тазовой брюшины	30,5 (24,0; 35,5)	11,7 (7,8; 13,6)	0,001
В сочетании с аденомиозом	33,1 (28,3; 34,2)	12,5 (8,5; 26,0)	0,002
С эндометриомой яичника	27,2 (14,4; 31,3)	12,7 (7,8; 14,6)	0,043
С-реактивный белок, М ± SD, Ед/мл			
Все формы	1,17 ± 1,15	0,74 ± 0,67	0,069
Тазовой брюшины	1,21 ± 1,07	0,82 ± 0,61	0,078
В сочетании с аденомиозом	0,62 ± 1,33	0,84 ± 0,62	0,791
С эндометриомой яичника	1,46 ± 1,18	0,36 ± 1,10	0,068

Примечание. М ± SD рассчитаны с помощью t-теста для связанных выборок;
Ме (Q_{25} ; Q_{75}) – критерия χ^2 Фридмана для связанных выборок.

терапии. При этом эффективность в купировании болевого синдрома может быть опосредована сочетанным действием не только диеногеста, но и влияния НПВС и дротаверина при дисменорее и хронической тазовой боли (рис. 4).

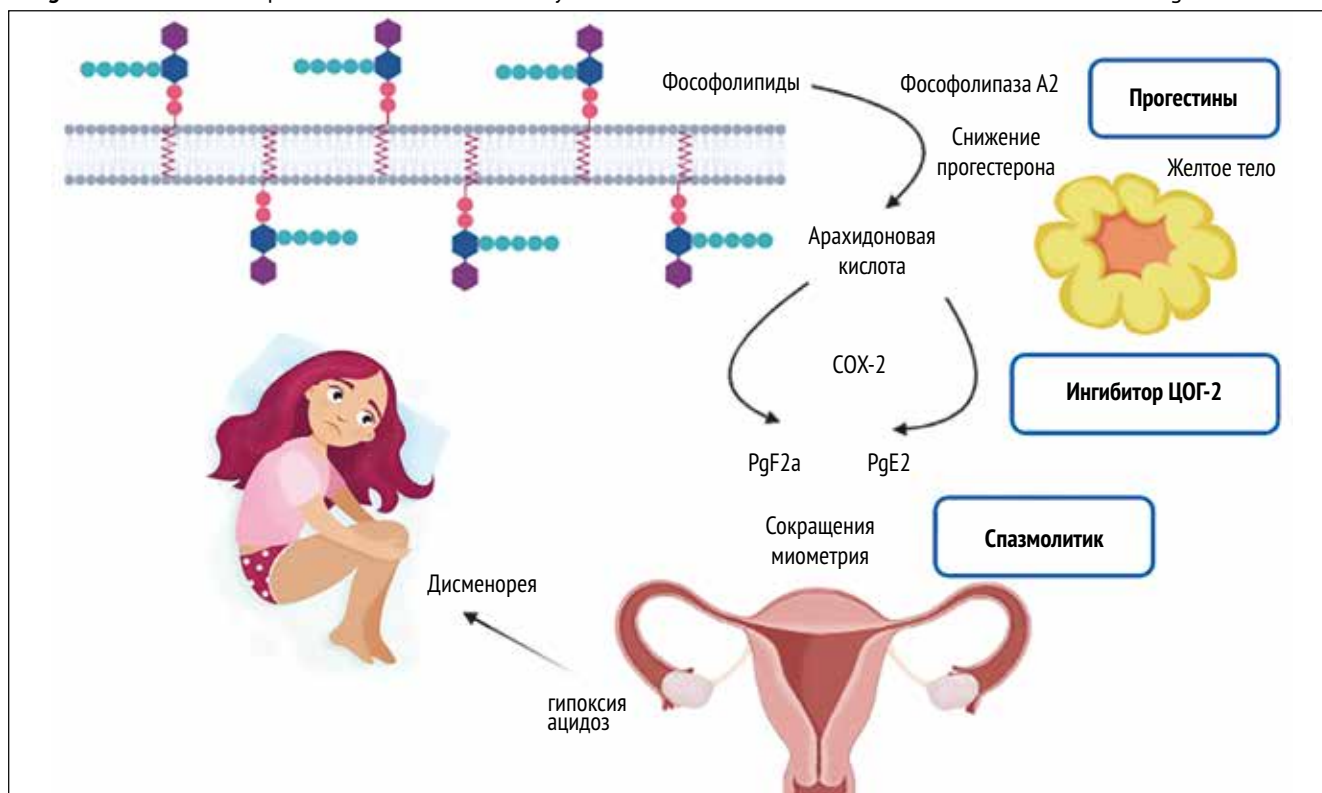
Известно, что формированию дисменореи, в том числе при физиологическом менструальном цикле, способствует дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [23]. Основным фосфолипидом клеточной мембраны является арахидоновая кислота. Лизосомальный фермент фосфолипаза А2 способствует отщеплению арахидоновой кислоты от фосфолипидов клеточной мембраны. Снижение концентрации прогестерона при регрессе желтого тела приводит к высвобождению фермента фосфолипазы А2 из лизосом и гидролизу фосфолипидов клеточной мембраны. Под действием фермента циклооксигеназы 2-го типа из арахидоновой кислоты образуются простагландины: PgF2a вызывает маточную вазоконстрикцию и сокращение миометрия, а PgE2 способствует повышению сократительной активности, тонуса, частоты сокращений миометрия. Повышенная сократительная активность миометрия приводит к спазму, гипоксии и формированию боли.

Усилению боли способствует высвобождение свободного активного кальция, при попадании которого в межклеточное пространство происходит раздражение нервных окончаний, спазм, ишемия, нарушение гемодинамики и повышение внутриматочного давления. Повышение уровня свободного кальция может приводить к ишемии не только матки, но и других органов, что связано с функциональными проявлениями в виде головной боли, диареи, тошноты, тахикардии. Дротаверин является спазмолитиком, расслабляющим гладкомышечную мускулатуру за счет ингибирования активности фосфодиэстеразы 4-го типа [24]. Подавление действия этого фермента способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата внутри клетки, что приводит к замедлению сокращений гладкой мускулатуры. Еще один механизм действия дротаверина опосредован блокированием кальциевых каналов L-типа, которые играют важную роль в опосредованных входом кальция мышечных сокращениях [25]. Дротаверин блокирует мембранные потенциал-зависимые кальциевые каналы миометрия L-типа, снижает пополнение запасов кальция в обедненном саркоплазматическом ретикулеуме и приводит к торможению сократительной активности матки (рис. 5).

Можно предположить, что снижение выраженности болевого синдрома на фоне терапии препаратами прогестерона, а также НПВС с дротаверином имело важное значение в снижении уровня аффективной симптоматики у пациенток ввиду снижения ожидания и переживания стресса из-за циклических и нециклических болей, ограничивающих повседневную активность. На фоне лечения у пациенток значительно снизились показатели по шкалам, оценивающим выраженность аффективных симптомов, включая BDI ($p = 0,000$), шкалы реактивной ($p = 0,000$) и личностной ($p = 0,000$) тревожности опросника STAI, а также шкалы тревоги ($p = 0,000$)

● **Рисунок 4.** Взаимосвязь формирования дисменореи на фоне повышения мышечных сокращений и точки приложения лекарственных препаратов

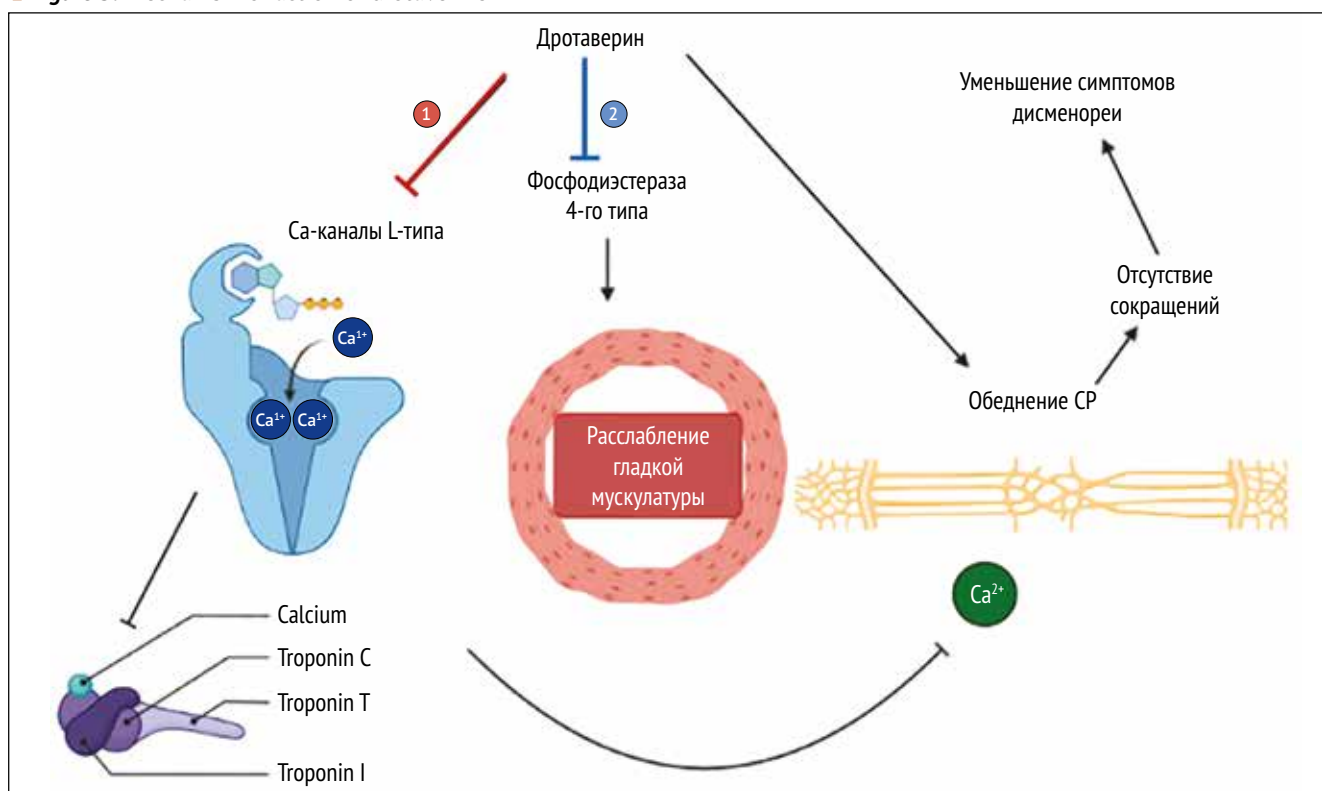
● **Figure 4.** The relationship between the formation of dysmenorrhea due to increased muscle contractions and the drug treatment site



PgF2a и PgE2 – простагландины, образующиеся при расщеплении арахидоновой кислоты ферментом циклооксигеназой 2-го типа (COX-2).

● **Рисунок 5.** Механизм действия дротаверина

● **Figure 5.** Mechanism of action of drotaverine



1) ингибирование фосфодиэстеразы 4-го типа с последующим накоплением циклического аденозинмонофосфата внутри клетки, что приводит к замедлению кальций-опосредованных сокращений миометрия; 2) блокирование кальциевых каналов L-типа, что препятствует пополнению запасов кальция саркоплазматическим ретикуломом и приводит к торможению сократительной активности матки.

и депрессии ($p = 0,000$) HADS. Если до начала гормонального лечения в большинстве случаев пациентки с эндометриозом находились в диапазоне баллов, соответствующих умеренному уровню реактивной тревожности и высокому уровню личностной тревожности, а также субдепрессии по шкале BDI, снижение баллов до нормативных значений свидетельствует об улучшении психоэмоционального статуса пациенток. Кроме того, в ходе исследования было установлено значимое повышение показателей качества жизни больных эндометриозом на фоне лечения (физический компонент, $p = 0,000$; психологический компонент, $p = 0,000$, усредненная оценка качества жизни, $p = 0,000$). Данное улучшение на фоне терапии может быть объяснено как уменьшением физических симптомов заболевания, так и снижением уровня тревожно-депрессивной симптоматики в наблюдаемой группе пациенток. Полученные данные позволяют предположить, что существует взаимосвязь между выраженностью заболевания в виде болевого синдрома и развитием тревожно-депрессивных симптомов у пациенток с эндометриозом уже в подростковом возрасте, что требует длительного и патогенетически обусловленного лечения с этапа манифестации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне проводимой терапии удалось достичь значимого снижения выраженности дисменореи и хронической тазовой боли у пациенток с ПЭ в подростковом возрасте ($p < 0,001$). Аменорея как показатель эффективности антипролиферативного действия на фоне лечения наступила у 58% через 1 год ($p < 0,001$), среди получавших терапию 18 мес. – у 73,3% ($p < 0,001$). На фоне терапии отмечено снижение уровня эстрадиола ($p < 0,001$) и СА-125 ($p < 0,0001$) в пределах референсных значений. Также у девочек отмечено значимое снижение симптомов депрессивных и тревожных расстройств (BDI, шкала депрессии и тревоги HADS, реактивная и личностная тревожность STAI) и улучшение показателей качества жизни (физического, психологического компонентов и усредненной оценки качества жизни; $p < 0,005$), что позволяет рассматривать гормональную и симптоматическую терапию у пациенток с генитальным эндометриозом в длительном режиме с подросткового возраста.

Поступила / Received 24.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023

Принята в печать / Accepted 18.08.2023



Список литературы / References

- Schneider MP, Vitonis AF, Fadayomi AB, Charlton BM, Missmer SA, DiVasta AD. Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *J Adolesc Health*. 2020;67(4):557–561. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.02.024>.
- Mińko A, Turoń-Skrzypińska A, Rył A, Bargiel P, Hilicka Z, Michalczyk K et al. Endometriosis-A Multifaceted Problem of a Modern Woman. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8177. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158177>.
- Ball E, Khan KS. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000Res*. 2020;9:83. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20750.1>.
- Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Health*. 2015;3:2. <https://doi.org/10.7243/2054-0841-3-2>.
- Friedl F, Riedl D, Fessler S, Wildt L, Walter M, Richter R et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1393–1399. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3789-8>.
- González-Echevarría AM, Rosario E, Acevedo S, Flores I. Impact of coping strategies on quality of life of adolescents and young women with endometriosis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019;40(2):138–145. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1450384>.
- Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018;63(6):766–772. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.06.027>.
- DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):324.e1–324.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2017.12.007>.
- Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, Yap M, Creighton SM. The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(6):623–630. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2020.07.011>.
- Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent: striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:866–876. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.004>.
- Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating Diagnostic Delay of Endometriosis in Adolescents via Educational Awareness: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(5):e15143. <https://doi.org/10.7759/cureus.15143>.
- Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of Endometriosis: Infertility, Comorbidities, and Healthcare Resource Utilization. *J Clin Med*. 2022;11(4):1133. <https://doi.org/10.3390/jcm11041133>.
- Ross V, Determan C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health*. 2021;66(2):148–160. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13224>.
- Pastore EA, Katzman WB. Recognizing myofascial pelvic pain in the female patient with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(5):680–691. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01404.x>.
- Stratton P, Winkel CA, Sinaii N, Merino MJ, Zimmer C, Nieman LK. Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery. *Fertil Steril*. 2002;78(4):743–749. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03337-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03337-x).
- Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88–97. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597123>.
- Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuve S et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:9–25. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>.
- Aerts L, Grangier L, Streuli I, Dällenbach P, Marci R, Wenger JM, Pluchino N. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008>.
- Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:745548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>.
- Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(2):112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2019.11.011>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
- Guimarães I, Póvoa AM. Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(8):501–507. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712131>.
- Pareek A, Chandurkar NB, Patil RT, Agrawal SN, Uday RB, Tambe SG. Efficacy and safety of aceclofenac and drotaverine fixed-dose combination in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, double-dummy, randomized comparative study with aceclofenac. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.007>.
- Patai Z, Guttman A, Mikus EG. Potential L-Type Voltage-Operated Calcium Channel Blocking Effect of Drotaverine on Functional Models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(3):442–451. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237271>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова, Е.У. Уварова

Поиск и анализ литературных источников – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова

Постановка задач и дизайн исследования – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова

Написание и редактирование текста – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова, М.Н. Алексеева

Иллюстративный материал, библиографические данные – Е.П. Хашченко, И.А. Сальникова, М.Н. Алексеева, С.О. Кюрдзиди

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Svirinova, Elena U. Uvarova

Search and analysis of literary – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Svirinova

Statement of objectives and research design – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Svirinova

Text writing and editing – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Svirinova, Maria N. Alekseeva

Illustrative material, bibliographic data – Elena P. Khashchenko, Irina A. Salnikova, Maria N. Alekseeva, Stanislav O. Kyurdzidi

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хашченко Елена Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>; khashchenko_elena@mail.ru

Алексеева Мария Николаевна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

Уварова Елена Витальевна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; elena-uvarova@yandex.ru

Сивиринова Анастасия Сергеевна, аспирант факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1334-2638>; sivirinovaa@gmail.com

Сальникова Ирина Александровна, научный сотрудник 2-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>; i_chumakova@mail.ru

Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>; dr.kyurdzidis@gmail.com

Information about the authors:

Elena P. Khashchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>; khashchenko_elena@mail.ru

Maria N. Alekseeva, Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

Elena V. Uvarova, Dr. Sci. (Med.), Corr. Member RAS, Head of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; elena-uvarova@yandex.ru

Anastasia S. Svirinova, Postgraduate Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1334-2638>; sivirinovaa@gmail.com

Irina A. Salnikova, Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>; i_salnikova@oparina4.ru

Stanislav O. Kyurdzidi, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>; dr.kyurdzidis@gmail.com

Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза

И.О. Боровиков[✉], bio2302@mail.ru, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда
Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. В статье рассмотрен опыт лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в сочетании со смешанным вагинальным дисбиозом – вариант комплексной локальной терапии препаратами, содержащими сертаконазол нитрат и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат.

Цель. Оценить эффективность местной терапии пациенток с рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование оценки результатов лечения препаратами, содержащими сертаконазол нитрат в дозе 300 мг (Флюковаг[®], вагинальные суппозитории 2 раза с промежутком в 7 дней) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат в дозе 15 мг (Мирамистин[®], вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней) женщин со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища на фоне рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (n = 68). Методы: оценка состояния вагинальной микрофлоры – ПЦР «АмплиПрайм[®] ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL» (ООО «НекстБио», Российская Федерация), pH вагинального секрета, критерии Hay – Ison, оценка чувствительности к антимикотикам *Candida spp.* (стандарты NCCLS).

Результаты и обсуждение. Представленный опыт локальной комплексной терапии пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в сочетании со смешанным вагинальным дисбиозом с использованием препаратов, содержащих сертаконазол нитрат (Флюковаг[®]) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат (Мирамистин[®]), с последующей контаминацией пробиотиком показал высокую клиническую (94,1 ± 2,3%) и микробиологическую (81,9 ± 2,1%) эффективность, сопровождающуюся безопасностью и удовлетворительной комплаентностью.

Заключение. Комплексный подход к лечению смешанных неспецифических форм вагинального дисбиоза на фоне рецидивирующего вульвовагинального кандидоза обладает высокой клинической эффективностью и удовлетворительным комплаенсом.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, смешанный вагинальный дисбиоз, сертаконазол нитрат, Флюковаг[®], бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид

Для цитирования: Боровиков ИО, Куценко ИИ, Боровикова ОИ, Андреева АА, Филиппова ЛА, Авакимян ВА, Никогда ЮВ. Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза.

Медицинский совет. 2023;17(15):83–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis

Igor O. Borovikov[✉], bio2302@mail.ru, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The article describes the experience of treating patients with recurrent vulvovaginal candidosis combined with mixed vaginal dysbiosis using a variant of complex local therapy with drugs containing sertaconazole nitrate and benzyl-dimethyl-[3-(myristoylamino) propyl] ammonium chloride monohydrate.

Aim. To evaluate the efficacy of local therapy in patients with recurrent vulvovaginal candidosis with underlying mixed non-specific vaginal dysbiosis.

Materials and methods. A prospective open randomized clinical trial to evaluate the outcomes of treatment with drugs containing sertaconazole nitrate at a dose of 300 mg (Flucovag[®], vaginal suppositories, two times with an interval of 7 days) and benzyl-dimethyl-[3-(myristoylamino)propyl] ammonium chloride monohydrate at a dose of 15 mg (Miramistin[®] vaginal suppositories once a day at bedtime for 10 days) in women with mixed nonspecific infectious vaginal diseases with underlying recurrent vulvovaginal candidosis (n = 68) was conducted. Methods: vaginal microbiota evaluation with AmpliPrime[®] Florocenosis/Bacterial vaginosis-FL PCR (NextBio LLC, Russian Federation), vaginal pH, Hay/Ison scoring criteria, antimycotic sensitivity evaluation against *Candida spp.* (NCCLS standards).

Results and discussion. This kind of local complex therapy in patients with recurrent vulvovaginal candidosis combined with mixed vaginal dysbiosis using drugs containing sertaconazole nitrate (Flucovag[®]) and benzyl-dimethyl[3-(myristoylamino)

propyl]ammonium chloride monohydrate (Miramistin®), followed by probiotic contamination showed high clinical ($94.1 \pm 2.3\%$) and microbiological ($81.9 \pm 2.1\%$) efficacy combined with safety and satisfactory compliance.

Conclusion. A comprehensive approach to the treatment of mixed nonspecific vaginal dysbiosis with underlying recurrent vulvovaginal candidosis showed high clinical efficacy and satisfactory compliance.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidosis, mixed vaginal dysbiosis, Flucovag®, benzyl-dimethyl[3-(myristoylamino)propyl] ammonium chloride, sertaconazole nitrate

For citation: Borovikov IO, Kutsenko II, Borovikova OI, Andreeva AA, Filippova LA, Avakimyan VA, Nikogda JV. Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВБК) и неспецифический вульвовагинит / вагинальный дисбиоз являются одной из наиболее распространенных причин обращения женщин к врачам – акушерам-гинекологам: около 75–80% женщин имеют эпизод кандидозного вагинита по крайней мере один раз в течение жизни, а у 9–45% из них вульвовагинальный кандидоз носит рецидивирующий характер, что способствует формированию высокого стрессового уровня у таких пациенток [1–3].

Обычно ВБК индуцируется различными провоцирующими факторами, включая факторы хозяина, локальные иммунные механизмы, соматическую патологию, беременность, изменение биохимического состава вагинального секрета, нерациональную антибактериальную терапию, дисгормональные расстройства и различный уровень сексуальной активности [4–6]. При этом в большинстве случаев не представляется возможным определить тот или иной триггер, ответственный за рецидив [1, 3, 5]. Несмотря на то что в России преобладающим видом, ответственным за проявления ВБК, является *Candida albicans*, все больше исследований подтверждают наличие других (*non-albicans*) видов грибов семейства *Candida*, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*, которые довольно часто отвечают за рецидивирующее течение заболевания [6–8]. При этом инфекции, вызванные *non-albicans*-штаммами *Candida*, часто не реагируют на обычные дозы антимикотиков первой линии, что требует альтернативных подходов к терапии [9–11].

Еще одной проблемой современной клинической гинекологии является распространение смешанных форм вульвовагинальной инфекции, когда на фоне персистирующей кандидозной флоры развивается другая патогенная и особенно условно-патогенная микрофлора, способствующая образованию патологических сообществ, бактериальной биопленки на эпителиоцитах влагалища, что не только усложняет этиологическую диагностику такого рода патологических процессов, но и серьезно мешает проведению этиотропной терапии [7–9]. Неспецифические смешанные вагинальные инфекции в настоящее время становятся все более актуальной проблемой, они широко распространены (30–80% от всех инфекционных заболеваний вульвы и влагалища) и способны не только

клинически изменять состояние женщины за счет наличия патологических выделений из влагалища, неприятного запаха, зуда и диспареунии, но также быть кофактором в репликации вирусов, ответственных за злокачественную неопластическую трансформацию, и отрицательно влиять на фертильность [2, 4, 12].

Для лечения смешанной неспецифической вульвовагинальной инфекции необходим комплексный подход для наиболее широкого поражения патологических этиологических факторов со способностью к разрушению биопленки, но с минимальным влиянием на лактофлору влагалища [3, 5, 13–15]. Однако наиболее распространенные вагинальные лекарственные формы (кремы, таблетки и растворы) имеют ряд недостатков, таких как вытекание из влагалища и короткое время действия, требующее длительного применения. Данные неудобства могут быть преодолены путем применения препаратов с высокими мукоадгезивными свойствами, что увеличивает длительность их воздействия и всасывание через слизистую оболочку влагалища [3, 7, 16]. Такими свойствами обладает препарат в виде вагинальных суппозиторий, содержащий сертаконазола нитрат (Флюковаг®) и являющийся производным имидазола и бензотиофена, который не только обладает широким (фунгицидным и фунгистатическим) спектром действия в отношении грибов рода *Candida spp.* (в том числе *non-albicans*), но и способствует элиминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры нижнего отдела гениталий, таких как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, а также *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis* и *Bacteroides*, за счет способности подавлять синтез эргостерола, входящего в состав мембран грибковых и бактериальных клеток, одновременно конкурируя с другим их компонентом – триптофаном, что приводит к дезорганизации и увеличению проницаемости клеточной мембраны, деструкции и элиминации микроорганизма [17–19]. Кроме того, бензотиофен обладает высокими липофильными свойствами, что помогает проникновению препарата в ткани, способствует уменьшению симптомов воспаления. При этом данный лекарственный препарат не подавляет жизнеспособность лактобактерий [18].

Учитывая, что одной из наиболее серьезных проблем медицины является устойчивость к существующим на данный момент антибактериальным препаратам, все больше

внимания уделяется антисептическим средствам, для которых эта проблема не так актуальна. И в данной ситуации особенно интересным является локальное применение такого соединения, как бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид, известного под названием Мирамистин®, обладающего широким спектром антимикробного и даже антимикотического и противовирусного действия, оказывающего бактерицидное действие в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробных бактерий (самостоятельно, в ассоциациях и биопленке), включая штаммы с резистентностью к антибиотикам [20]. При этом не было проведено широких исследований по эффективности применения влагалищных (в виде суппозиториев) форм этого препарата.

Цель исследования – оценить эффективность местной терапии пациенток с рецидивирующей формой ВВК на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное открытое рандомизированное клиническое. Обследованы женщины ($n = 68$) с диагнозом «смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» (шифры по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; N76.1 Подострый и хронический вагинит; B37.3 Кандидоз вульвы и вагины), проведено их лечение. Обследование согласно приказу Минздрава России №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим протоколам «Бактериальный вагиноз» (год утверждения 2022), «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» (год утверждения 2021). Исследовательская клиника – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета.

Исследуемые получали локальную комплексную антимикотическую и антибактериальную терапию двумя препаратами:

1) антимикотическое средство, содержащее сертаконазол нитрат в дозе 300 мг (Флюковаг®, АО «Отисифарм», Россия; код анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ): G01AF (производные имидазола) №ЛП-007371 от 08.09.2021), – вагинальные суппозитории 2 раза с промежутком в 7 дней;

2) антисептическое средство бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид хлорид моногидрат в дозе 15 мг (Мирамистин®, ООО «ИНФАМЕД», Россия; код АТХ: G01AX (противомикробные препараты и антисептики другие) №ЛП-008114 от 28.04.2022) – вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней.

После основного лечения проводилась контаминация пробиотиком, содержащим лактобактерии. Всего исследуемые пациентки совершали 5 визитов (табл. 1).

Основные критерии включения:

- клинико-anamnestические признаки рецидивирующего ВВК (3 и более обострения в год на протяжении 3 и более лет), признаки вагинального дисбиоза;
- верификация *Candida spp.*, ПЦР-детекция (полимеразная цепная реакция) микрофлоры, ассоциированной с вагинальным дисбиозом;
- информированное добровольное согласие.

Методы исследования: бактериоскопия соскобов из уретры, влагалища и цервикального канала (окраска по Граму) с оценкой микробиоценоза по критериям Найт – Исон (4 степени); pH-метрия вагинального содержимого (экспресс-тест FemExam – диапазон 3,0–7,0). ПЦР-анализ в режиме реального времени проводился на отечественной тест-системе («АмплиПрайм® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL»). Детекция *Candida spp.* – методы прямой микроскопии и культуральный с определением чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам – протокол CLSIM27-A3 (метод микроразведений в жидких питательных средах с титрованием субстанции антимикотиков в концентрациях от 128 до 0,03 мкг/мл) – стандарт NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Критерии эффективности лечения: исчезновение клинической симптоматики и микробиологическая санация, отсутствие рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала

● **Таблица 1.** График исследований пациенток

● **Table 1.** Patient research schedule

Исследование	Визит (день)				
	1	2 (3–4-й день)	3 (14-й день после окончания терапии)	4 (3-й месяц после окончания терапии)	5 (6-й месяц после окончания терапии)
Информированное согласие, сбор анамнеза, обследование (приказ МЗ РФ 1130н, КП), забор биологического материала	+	–	–	–	–
Верификация диагноза → рандомизация → назначение лечения	–	+	–	–	–
Оценка вагинальной микрофлоры (pH, микроскопия, полимеразная цепная реакция, культуральный – <i>Candida spp.</i>)	–	+	+	+	+
Контроль эффективности терапии и комплаенса	–	–	+	+	+

Мориски – Грина) [21, 22], также определялось наличие нежелательных побочных явлений в виде аллергических и общесоматических реакций.

Анализ полученных данных: методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

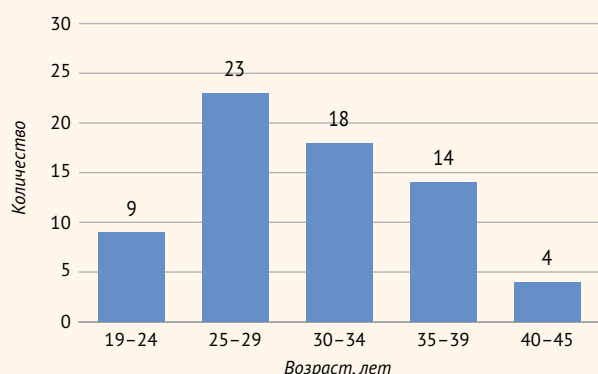
РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдалось 68 женщин (средний возраст $26,4 \pm 3,1$ года) с диагнозом «смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» и «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» (рис. 1).

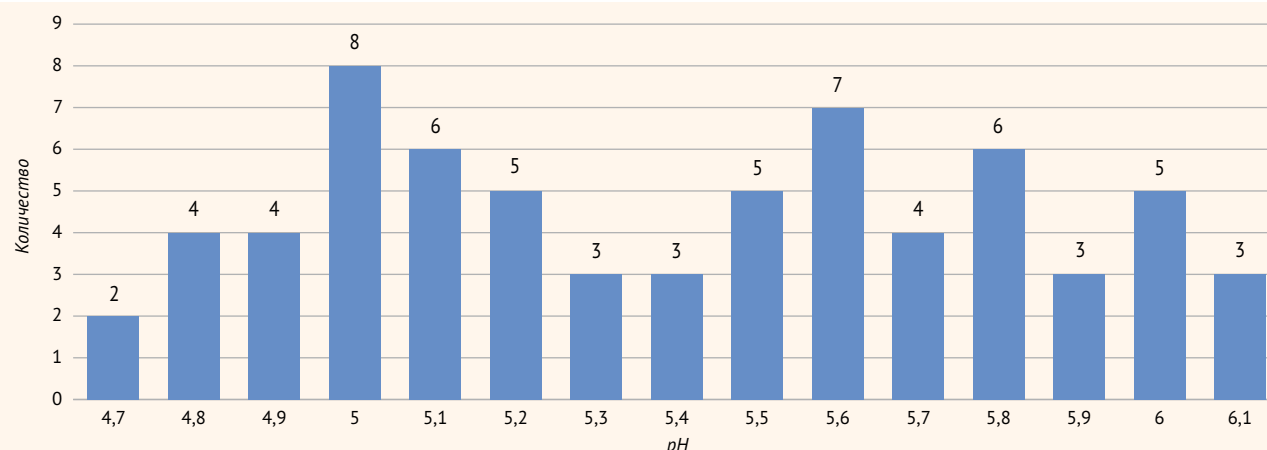
Средняя длительность генитального кандидоза составляла $3,8 \pm 1,5$ года (95% доверительный интервал (ДИ) 3–8 лет), частота рецидивов была в среднем $3,9 \pm 1,4$ раза в год (95% ДИ 3–6).

Субъективными клиническими признаками заболевания являлись предъявляемые большинством женщин исследуемой группы жалобы на патологические выделения различной интенсивности из половых путей с неприятным запахом (92,6%; 63/68), зуд в области вульвы и влагалища (88,2%; 60/68), болезненность при мочеиспускании (45,6%; 31/68) и во время полового акта

● **Рисунок 1.** Распределение пациенток по возрасту
● **Figure 1.** Patients' age distribution



● **Рисунок 2.** pH вагинального секрета
● **Figure 2.** pH of vaginal secretion



(диспареуния) (64,7%; 44/68). Объективное гинекологическое исследование у всех (100%) пациенток показало воспалительный процесс в области влагалища, сопровождающийся гиперемией, отеком слизистой и патологическим характером белей; цервицит диагностирован у 47,1% (32/68) пациенток.

Исследование кислотности вагинального секрета показало средний pH у исследуемого контингента пациенток – $4,9 \pm 1,2$ (95% ДИ 4,7–6,1; $p < 0,05$), свидетельствующий, что, несмотря на верифицированный диагноз «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз», у большинства пациенток детектируется ощелачивание вагинального секрета за счет присутствия анаэробной микрофлоры (рис. 2).

Микроскопическая картина соответствовала критериям вагинального дисбиоза на фоне грибковой контаминации: клетки, гифы или мицелий дрожжевых грибов определялись у 100% женщин, ключевые клетки – у 69,1% (47/68), повышенное количество (более 10 в поле зрения) кокковой флоры (грамположительные/грамотрицательные) – у 64,7% (44/68), палочковой – у 60,3% (41/68), клеток *Mobiluncus* – у 39,7% (27/68). Лактобациллярная микрофлора в достаточном количестве (не менее 5 в поле зрения) не определялась у всей когорты обследуемых.

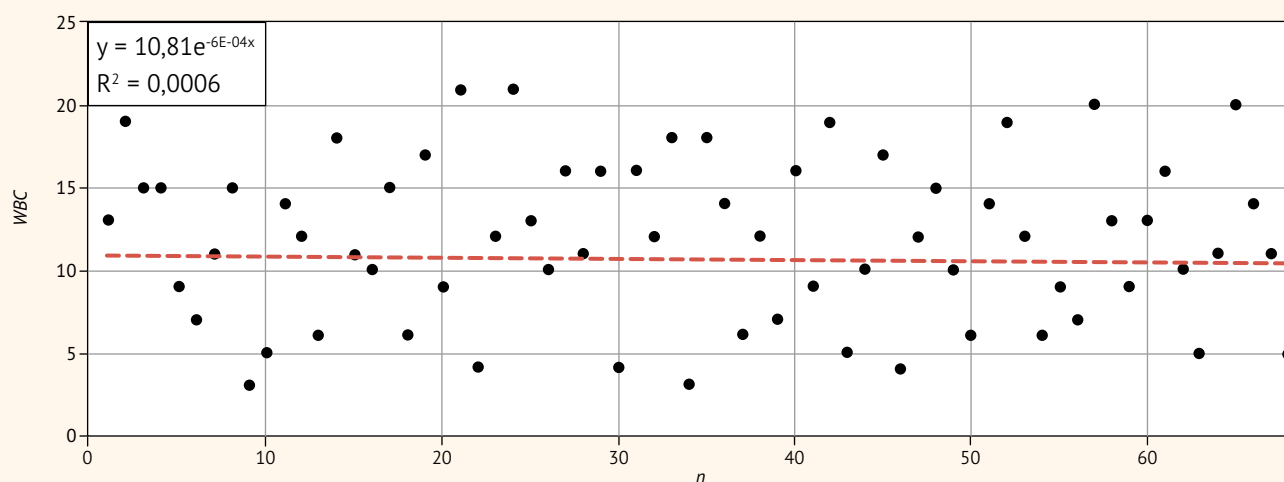
Среднее количество лейкоцитов во влагалищных мазках составляло $10,8 \pm 4,4$ с высоким разбросом значений (95% ДИ 4–21; $p < 0,05$) (рис. 3).

Оценка вагинального микробиоценоза (критерии Нану – Исон) показала вторую (промежуточную) и третью (бактериальный вагиноз) степень в 72,1% (49/68) и 27,9% (19/68) случаев соответственно.

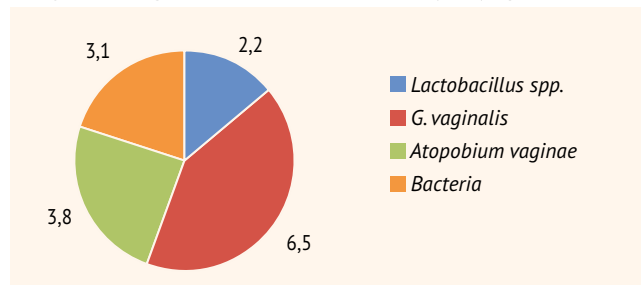
ПЦР-анализ в режиме реального времени у данного контингента женщин выявил преобладание анаэробной условно-патогенной флоры с измененным коэффициентом соотношений концентраций ДНК *Lactobacillus spp.* и *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, а также общего количества бактерий (*Bacteria*) (рис. 4).

Проведенное микробиологическое исследование показало, что преобладающим этиологическим фактором является *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях – 76,5%), при этом клиническое значение имеют достаточно

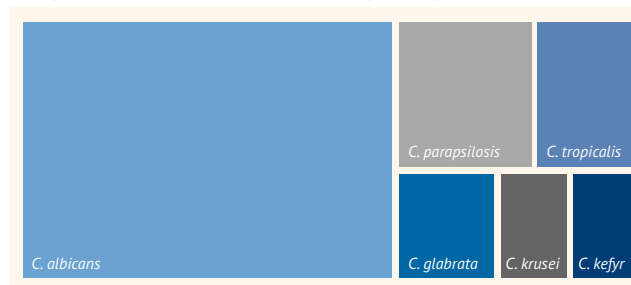
● **Рисунок 3.** Количество лейкоцитов в вагинальных мазках
 ● **Figure 3.** Number of white blood cells in vaginal smears



● **Рисунок 4.** Таксономия вагинальной микробиоты (ПЦР), lg GE/ml
 ● **Figure 4.** Vaginal microbiota taxonomy (PCR), lg GE/ml



● **Рисунок 5.** Таксономия грибов *Candida* spp. (n = 68)
 ● **Figure 5.** *Candida* spp. taxonomy (n = 68)



часто встречающиеся грибы *C. parapsilosis* – 16,2% и *C. tropicalis* – 11,8% (рис. 5).

Все выделенные у пациенток штаммы *C. albicans* оказались наиболее чувствительны к миконазолу и сертаконазолу (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для миконазола $\leq 0,125$ мкг/мл и менее, для сертаконазола $\leq 0,03$ мкг/мл и менее с количеством чувствительных штаммов 80,5 и 98,6% соответственно) (табл. 2).

Биопленки всех обнаруженных штаммов грибов были резистентны к кетоконазолу. Сертаконазол, по нашим данным, проявлял наибольшую активность к биопленкам и планктонным образцам всех детектируемых видов *Candida* spp.: выделено минимальное количество резистентных штаммов (чувствительность *C. parapsilosis* составила 92,8%, *C. tropicalis* – 94,7%, *C. glabrata* – 89,2%, *C. krusei* – 87,5%, *C. kefyr* – 91,4%).

Клиническая эффективность. Через 2 нед. (14-й день после окончания терапии) у всех пациенток отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение жалоб и клинических симптомов генитального кандидоза и неспецифического вагинального дисбиоза: патологические вагинальные выделения исчезли у 92,7% (63/68) пациенток, зуд – у 91,2% (62/68), а болезненность при половом акте и мочеиспускании – у 94,1% (64/68) и 98,5% (67/68) соответственно (рис. 6).

В течение полугодового мониторинга не было выявлено существенных изменений в клинической

симптоматике у исследуемого контингента женщин: патологические бели и ощущения в виде зуда в области вульвы и влагалища отмечены у 5,9% (4/68) пациенток, диспареуния – у 10,3% (7/68) и дизурия – у 4,4% (3/68) женщин.

После проведенной терапии (14-й день) pH вагинального секрета снизился и составил в среднем $4,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), оставаясь на уровне нормальных значений (в среднем $4,3 \pm 0,4$) на всем сроке мониторинга (6 мес.) (табл. 3). Высокие цифры pH (выше 4,5) оставались у 5,9% (4/68) пациенток.

Как указано выше, среднее количество лейкоцитов вагинальных мазков в среднем составляло $10,8 \pm 4,4$ в поле зрения, а через 14 дней после лечения данный параметр уменьшился почти в 2 раза и составил $5,8 \pm 1,4$ (значения нормы), и через 6 мес. также наблюдалась нормэргическая лейкоцитарная реакция – $7,9 \pm 1,6$ (табл. 3). При этом лейкоцитарную реакцию влагалища при смешанных вагинальных дисбиозах не следует рассматривать как диагностический признак эффективности терапии, что связано с разнородностью клинико-микробиологических проявлений при аэробно-анаэробной и кандидозной инфекциях.

Клеточный состав вагинального отделяемого у пациенток с рецидивирующим генитальным кандидозом на фоне неспецифического смешанного вагинального дисбиоза отличался низким цитологическим

● **Таблица 2.** Чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам

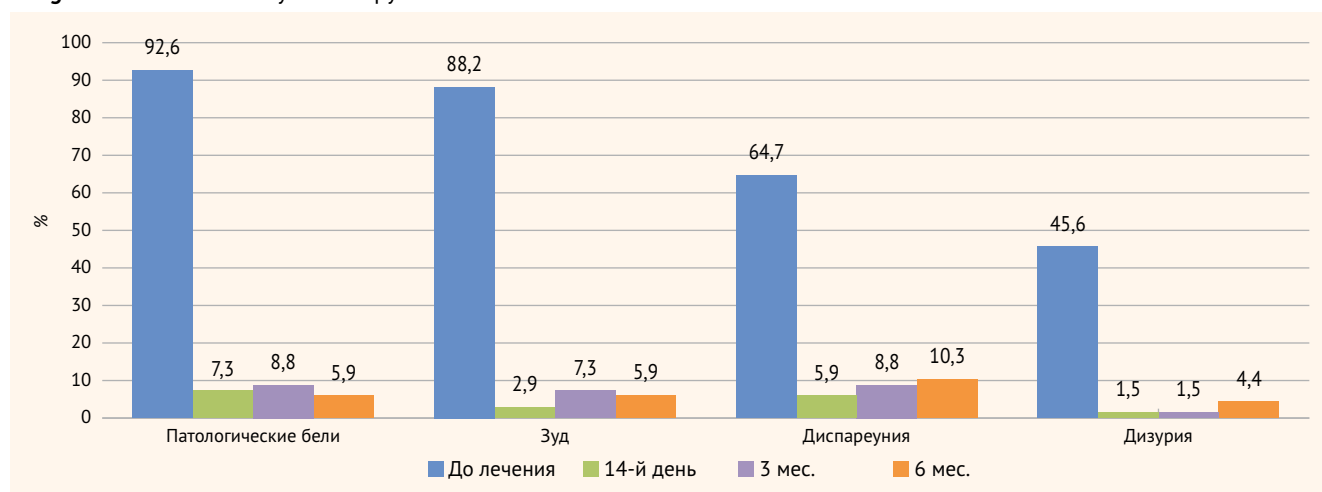
● **Table 2.** Antimycotics sensitivity *Candida spp.*

<i>Candida spp.</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл								
	Miconazole			Ketoconazole			Sertaconazole		
	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80
<i>C. albicans</i> (n = 52)	0,03–0,125	64–128	128	0,25–0,5	0,25–4	1–8	0,015–0,03	0,03–0,06	0,25
	80,5%			37,5%			98,6%		
<i>C. parapsilosis</i> (n = 11)	0,25	128	128	0,06–0,125	34–64	64	0,015–0,03	0,03–0,06	0,125–0,25
	58,6%			25,7%			92,8%		
<i>C. tropicalis</i> (n = 8)	0,25–0,5	0,5–4	1–8	0,03–4	64	128	0,015–0,03	0,25	0,25
	57,9%			31,6%			94,7%		
<i>C. glabrata</i> (n = 6)	0,03–0,06	16	32	0,25–0,5	0,5–4	1–8	0,03	0,06	0,03
	75,7%			21,6%			89,2%		
<i>C. krusei</i> (n = 4)	0,25	0,5–1	1	0,06–0,125	34–64	64	0,015	0,03	0,03
	37,5%			25,0%			87,5%		
<i>C. kefyr</i> (n = 4)	0,03–32	0,06	16	0,5	2	16	0,03	0,06	0,03
	69,7%			44,3%			91,4%		

Примечание. П-МИК – минимальная ингибирующая концентрация планктонных микроорганизмов; Б-МИК 50, Б-МИК 80 – концентрация антимикотика со снижением оптической плотности в биопленках на 50 и 80% соответственно.

● **Рисунок 6.** Клиническая эффективность терапии

● **Figure 6.** Clinical efficacy of therapy



● **Таблица 3.** Динамика pH, количества лейкоцитов и цитологического коэффициента вагинального секрета в процессе терапии

● **Table 3.** Dynamics of pH, leukocyte count and cytological coefficient of vaginal secretions during therapy

Этап лечения	pH	Количество лейкоцитов	Цитологический коэффициент
До лечения	4,9 ± 1,2	10,8 ± 4,4	0,8 ± 0,1
Через 14 дней	4,1 ± 0,3	5,8 ± 1,4	1,5 ± 0,2
Через 3 месяца	4,2 ± 0,6	7,3 ± 2,1	1,2 ± 0,1
Через 6 месяцев	4,3 ± 0,4	7,9 ± 1,6	1,1 ± 0,2

коэффициентом (количество лейкоцитов / количество эпителиальных клеток) – $0,8 \pm 0,1$ (табл. 3). Через 14 дней после терапии на фоне нормализации лейкоцитарной реакции слизистой влагалища произошло уменьшение клеток слущенного эпителия и увеличение цитологического коэффициента до $1,5 \pm 0,2$, что косвенно свидетельствует об активации репаративных процессов; через 6 мес. мониторинга среднее значение цитологического коэффициента составило $1,1 \pm 0,2$ (выше исходного).

Показанные клинические и микроскопические изменения в исследуемой когорте больных рецидивирующим генитальным кандидозом на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза показывают высокую

клиническую эффективность предлагаемой комплексной (антимикотической и антибактериальной) локальной терапии данной патологии.

Микробиологическая эффективность. Оценка вагинального биоценоза (критерии Hay – Ison) через 2 нед. после терапии показала нормоценоз (1-я степень) у 91,2% (62/68) пациенток, через 3 мес. количество таких пациенток незначительно уменьшилось – 86,8% (59/68) и к полугодовому сроку мониторинга составило 79,4% (54/68) (рис. 7).

Бактериоскопия вагинальных мазков на 14-й день после лечения выявила наличие клеток, гиф и мицелия *Candida spp.* у 8,8% (6/68) женщин, в течение полугодового мониторинга количество таких пациенток возросло соответственно до 16,2% (11/68) и 22,1% (15/68).

ПЦР-оценка клинической эффективности лечения смешанных вагинальных дисбиозов на фоне рецидивирующего ВВК через 14 дней после лечения зарегистрировала достоверное увеличение количества лактобактерий у пролеченных женщин: в среднем с $2,2 \pm 0,15$ до $10,4 \pm 2,3$ lg GE/ml ($p < 0,05$): пациентки с нормальным количеством лактофлоры составили 95,6% (65/68), что, по-видимому, было обусловлено назначением контаминационной терапии пробиотиком, содержащим лактобактерии. При этом в тот же промежуток времени отмечается существенное (более чем в 4 раза) снижение *G. vaginalis* – с $6,5 \pm 1,1$ до $1,4 \pm 0,15$ lg GE/ml ($p < 0,05$) (*G. vaginalis* выявлена у 6/68; 8,8% пациенток) и *A. vaginae* – с $3,8 \pm 0,6$ до $0,9 \pm 0,05$ lg GE/ml (детекция у 3/68; 4,4% женщин), а также грамположительной и грамотрицательной аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Bacteria*) с $3,1 \pm 0,4$ до $0,3 \pm 0,01$ lg GE/ml ($p < 0,05$). Также на фоне проведенной терапии отмечено практически полное исчезновение количества грибов рода *Candida spp.* ($0,4 \pm 0,01$ lg GE/ml): их ДНК

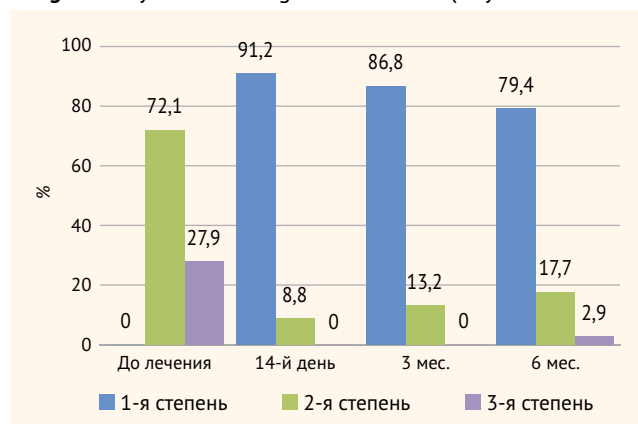
определена в минимальных количествах у 7/68 (10,3%) пациенток (рис. 8).

Через 6 мес. после лечения зафиксировано некоторое снижение количества ДНК лактобациллярной микрофлоры – $6,5 \pm 1,3$ lg GE/ml (отсутствие на данном сроке эффекта от терапии пробиотиками) с некоторым увеличением, не достигающим исходных значений, ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* – $2,7 \pm 0,5$ и $1,7 \pm 0,3$ lg GE/ml соответственно, а также условно-патогенной аэробной микрофлоры – $2,0 \pm 0,2$ lg GE/ml. ПЦР-детекция *G. vaginalis* на этом сроке отмечена у 11,8% (8/68) пациенток, *A. vaginae* – у 13,2% (9/68), а аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Bacteria*) – у 10,3% (7/68) женщин.

Коэффициент соотношений (КС) ДНК лактофлоры и анаэробов (*G. vaginalis* и *Atopobium vag.*), исходно равный $0,3 \pm 0,15$ (КС менее 0,5 соответствует вагинальному дисбиозу), на 14-й день после окончания терапии вырос до $2,4 \pm 1,1$ (КС более 1 – вагинальный дисбиоз

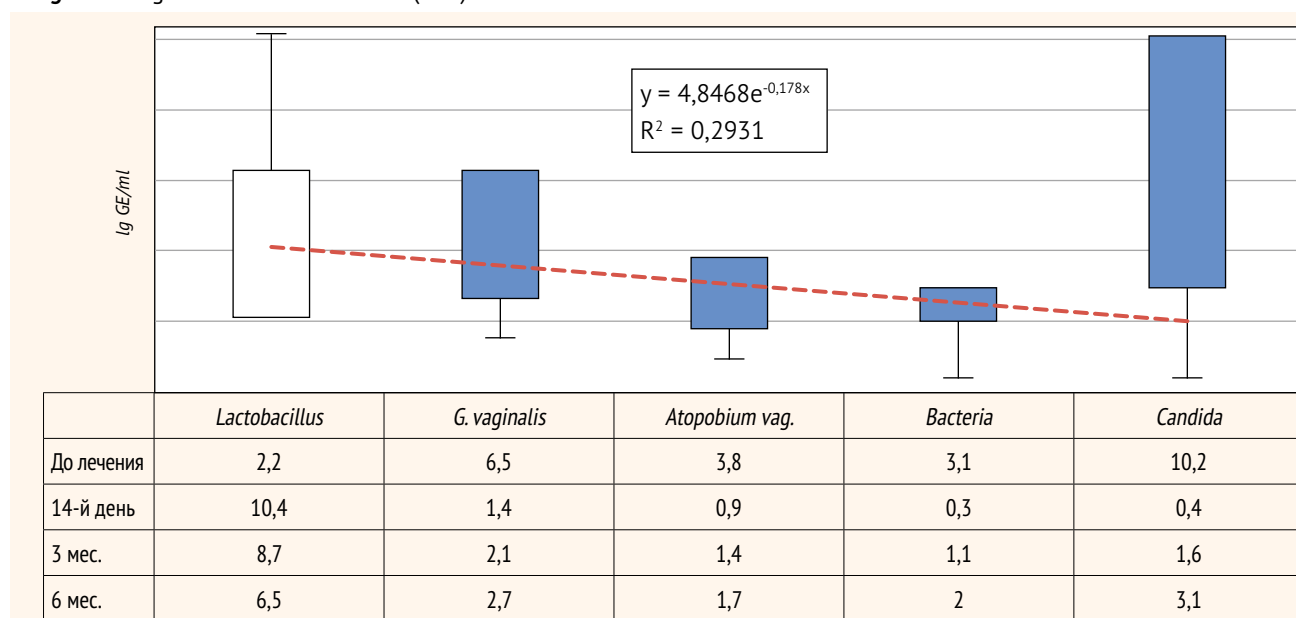
● **Рисунок 7.** Динамика вагинального биоценоза (критерии Hay – Ison)

● **Figure 7.** Dynamics of vaginal biocenosis (Hay – Ison criteria)



● **Рисунок 8.** Динамика вагинальной микробиоты (ПЦР)

● **Figure 8.** Vaginal microbiota dynamic (PCR)



не установлен), 6-месячная детекция показала некоторое снижение КС, не выходящее за пределы нормальных значений ($1,8 \pm 0,6$), что может свидетельствовать об эффективности предлагаемого комплексного лечения. КС ниже референсных значений (менее 0,5) при наблюдении в течение 6 мес. оставался у 13,2% (9/68) пациенток.

Анализ динамики штаммов *Candida spp.* выявил, что через 2 нед. после окончания лечения *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) детектировалась в клинических концентрациях у 7,3% (5/68) женщин (исходно 76,5%), а через 6 мес. таких пациенток стало 17,6% (12/68) – увеличилось в 2,4 раза (табл. 4). *C. parapsilosis*, обнаруживаемая исходно у 16,2% (11/68) пациенток, через 2 нед. после лечения выявлена лишь у 1 женщины (1,5%), а *C. tropicalis* и *C. glabrata* – у 2 (2,9%). При наблюдении в течение 6 мес. заметная отрицательная динамика отмечена для *C. albicans*, которая выявлена у 16,2% (11/68) женщин, что может, с одной стороны, быть объяснено устойчивостью данных грибов к предлагаемому антимикотику (хотя первичная детекция не выявила устойчивых штаммов, что подтверждает их отсутствие на 14-дневном сроке наблюдения), а с другой – нарушением локального гомеостаза влагалища, способствующего повторной контаминации данным видом грибов и рецидивам данной инфекции. *C. krusei* и *C. kefyr* после лечения не определялись на всех сроках мониторинга.

Таким образом, в ходе оценки результатов проведенной комплексной местной антимикотической и анти-септической терапии выявлено, что у женщин со смешанным неспецифическим вагинальным дисбиозом и рецидивирующим генитальным кандидозом интравагинальное введение сертаконазола нитрата в дозе 300 мг (суппозитории Флюковаг®) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата в дозе 15 мг (суппозитории) показали высокую эффективность клинического и микробиологического излечения с длительной ремиссией.

Комплаентность. Системных побочных эффектов от проводимой терапии в ходе исследования не зарегистрировано. Удовлетворительный комплаенс терапии (4 балла по шкале Мориски – Грина) выявлен у 94,1% (64/68) пациенток. Среди нежелательных побочных эффектов отмечено жжение во время местного применения суппозитория Мирамистин® – 4,4% (3/68). При применении суппозитория Флюковаг® как системных, так и местных нежелательных проявлений не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции в настоящее время не только стали эпидемиологической и клинической проблемой, но и имеют серьезные социальные последствия [2, 11, 16, 22]. Понимание патогенетических механизмов их комменсализма, совместного образования биопленок, препятствия проникновению и адекватному терапевтическому воздействию наиболее распространенных лекарственных средств необходимо для разработки эффективных стратегий их терапии. Всемирная организация здравоохранения и Центр по контролю за заболеваниями (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) предоставляют ежегодно обновляющиеся рекомендации по менеджменту состояний, проявляющихся патологическими вагинальными выделениями¹ [22, 23]. При этом, несмотря на широкое применение антибактериальных и противогрибковых препаратов, не происходит существенного сдвига в количестве вагинальных инфекций, а, наоборот, увеличивается количество хронических рецидивирующих течений с детектируемой смешанной (аэробно-анаэробно-грибковой) условно-патогенной микрофлорой [1, 5, 11, 24]. Это можно объяснить, с одной стороны, неправильно установленным диагнозом без учета всех комменсальных микроорганизмов, участвующих в патогенезе заболевания, и, соответственно, с другой стороны, назначением неправильного лечения, которое способствует возникновению устойчивых штаммов микроорганизмов [3, 16, 25]. Исследования последнего десятилетия существенно расширили представления о роли микробных вагинальных сообществ, при этом уделяя внимание в большей степени бактериальной части микробиоценоза и недооценивая роль грибов, которые также могут существенно изменять патогенез смешанных вагинальных инфекций, способствуя их рецидивирующему течению и устойчивости к проводимой терапии [1, 7, 14]. Несмотря на дискуссионность и сложность выявления причин рецидивирующего течения вульвовагинальных инфекций, в настоящее время считается, что этому способствуют как исходные нарушения вагинального гомеостаза (локальные иммунные и цитобиохимические девиации), так и в не меньшей степени резистентность микроорганизмов и обусловленное этим сохранение остаточной инфекции, которое можно связать

¹ Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>.

● **Таблица 4.** Динамика изменения грибов рода *Candida spp.* в процессе терапии, n/%

● **Table 4.** Dynamics of changes of *Candida spp.* during therapy, n/%

Этап лечения	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>
До лечения	52/76,5%	6/8,8%	8/11,8%	11/16,2%	4/5,9%	4/5,9%
Через 14 день	5/7,3%	2/2,9%	2/2,9%	1/1,5%	0/0,0%	0/0,0%
Через 3 месяц	8/11,8%	1/1,5%	1/1,5%	2/2,9%	0/0,0%	0/0,0%
Через 6 месяцев	11/16,2%	1/1,5%	2/2,9%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%

с нерациональным приемом антибактериальных и антимикотических лекарственных средств и наличием бактериально-грибковой биопленки [2, 10, 26]. Вышеперечисленные сложности способствуют поиску новых препаратов, основными параметрами которых следует считать преодоление устойчивости к наиболее распространенным инфекционным агентам, участвующим в рецидивах вульвовагинальных инфекций, длительностью терапевтического воздействия и способностью к разрушению бактериально-микотической биопленки и минимальное количество побочных эффектов.

Сертаконазола нитрат представляет собой следующее поколение антимикотиков и, являясь производным бензотиафена и имидазола, оказывает двойное (фунгистатическое и фунгицидное) действие, связанное с ингибированием синтеза компонента клеточной стенки гриба – эргостерина, ведущего к разрыву плазматической мембраны и, соответственно, гибели клетки, а высокие мукоадгезивные свойства данной субстанции увеличивают длительность ее воздействия на слизистую оболочку влагалища [17–19, 25]. Длительный период нахождения сертаконазола нитрата во влагалище позволяет препарату быть эффективным при одно-/двукратном применении [20].

Озабоченность по поводу микробной толерантности к существующим антибактериальным препаратам стимулирует исследования альтернативных способов локальной терапии генитальных инфекций, а именно применения антисептических лекарственных средств. При этом, несмотря на достаточно скудную информацию по применению бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата при данной нозологии, проведенные исследования показывают оптимистичные результаты [25]. Так, в одном недавно проведенном сравнительном исследовании (2020) эффективности против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* и *C. albicans* шести антисепти-

ческих препаратов – цетилпиридиния хлорида, октенидина, повидон-йода, полигексаметилен-бигуанида, хлоргексидина и мирамистина, именно мирамистин показал наиболее существенные результаты [21].

Проведенное исследование посвящено оценке эффективности комплексной (противогрибковой и антисептической) терапии пациенток с рецидивирующим ВВК и смешанным неспецифическим вагинальным дисбиозом. Наблюдение за пациентками после лечения проводилось в течение полугода с оценкой клинической и микробиологической эффективности, фиксацией рецидивов заболевания. При этом нами отмечена высокая эффективность местного применения препаратов сертаконазола нитрата (Флюковаг®) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата в отношении купирования симптомов вульвовагинита (клиническая эффективность составила $94,1 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) в отношении нивелирования жалоб), так и нормализации вагинального микробиоценоза (микробиологическая эффективность – 79,4% по критериям Hay – Ison, 86,8% – по ПЦР коэффициенту соотношений лактобактерий к анаэробной и аэробной микрофлоре, 79,4% – по исчезновению грибов рода *Candida spp.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую клиническую и микробиологическую эффективность местной терапии противогрибковым (Флюковаг®) и антисептическим (Мирамистин®) лекарственными препаратами при лечении пациенток с диагнозами «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» и «смешанная форма вагинального дисбиоза», при этом характеризующееся высоким уровнем комплаенса.



Поступила / Received 27.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2023

Принята в печать / Accepted 14.08.2023

Список литературы / References

1. Тихомирова ЕВ, Балан ВЕ, Овчинникова ВВ. Современные взгляды на лечение при рецидивирующем урогенитальном кандидозе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):116–120. <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051116>.
2. Tikhomirova EV, Balan VE, Ovchinnikova VV. Modern views on the treatment of recurrent urogenital candidiasis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051116>.
3. Мураков СВ, Владимиров ЕВ, Ковалык ВП, Маркова ЮА, Владимиров АА, Стромская УА и др. Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(10):625–631. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>.
4. Murakov SV, Vladimirova EV, Kovalyk VP, Markova YuA, Vladimirov AA, Stromskaya UA et al. State-of-the-art of vulvovaginal candidiasis: etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(10):625–631. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>.
5. Solis NV, Park YN, Swidergall M, Daniels KJ, Filler SG, Soll DR. Candida albicans White-Opaque Switching Influences Virulence but Not Mating during Oropharyngeal Candidiasis. *Infect Immun*. 2018;86(6):e00774–17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00774-17>.
6. Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, Vinagre JG, Baracat EC, Linhares IM. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):647–650. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>.
7. Borges KRA, Pimentel IV, Lucena LCLDS, Silva MACND, Monteiro SG, Monteiro CA et al. Adhesion and biofilm formation of Candida parapsilosis isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e59. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860059>.
8. Нейфельд ИВ, Рогожина ИЕ, Скупова ИН. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. *РМЖ*. 2017;(2):91–97. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_kompleksnoy_terapii_hronicheskogo_recidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza_v_ambulatornoy_praktike/.
9. Neufeld IW, Rogozhina IE, Skupova IN. Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. *RMJ*. 2017;(2):91–97. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_kompleksnoy_terapii_hronicheskogo_recidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza_v_ambulatornoy_praktike/.
10. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144>.
11. Журавлева ЮА, Болотова АВ, Гептинг НА, Паршина АН, Бунеева ЛВ. Опыт клинического применения препарата Мульти-Гин ФлораФем в практике акушера-гинеколога для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(2):91–96. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222202191>.

- Zhuravleva YuA, Bolotova AV, Gepting NA, Parshina AN, Buneeva LV. Experience of clinical use of the drug "Multi-Gyn FloraFem" in the practice of an obstetrician-gynecologist for the prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(2):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2022202191>.
9. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Ковалева ТД, Гуцалова ТБ, Темнюк ТВ, Брутян СГ. Инновационный подход к тактике ведения кандидозного вульвовагинита у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(4):118–125. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222041118>.
Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kovaleva TD, Gutsalova TB, Temnyuk TV, Brutyan SG. An innovative approach to the management of candidiasis vulvovaginitis in pregnant women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(4):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222041118>.
 10. Погосян ШМ, Межевитинова ЕА, Донников АЕ, Прилепская ВН, Бурменская ОВ, Непша ОС, Быстрицкий АА. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20–25. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28626>.
Pogosyan SM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Prilepskaya VN, Burmenskaya OV, Nepsha OS, Bystritskiy AA. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Gynecology*. 2017;19(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28626>.
 11. Боровиков ИО, Куценко ИИ, Рубинина ЭР. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):26–32. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32>.
Borovikov IO, Kutsenko II, Rubinina ER. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32>.
 12. Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, Li Y. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1123026. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>.
 13. Paterniti I, Casili G, Filippone A, Lanza M, Ardizzone A, Capra AP et al. A New Approach for the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis with a Combination of Pea Protein, Grape Seed Extract, and Lactic Acid Assessed In Vivo. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(12):1251. <https://doi.org/10.3390/jof8121251>.
 14. Phillips NA, Rocktashel M, Merjian L. Ibrexafungin for the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:363–367. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S39349>.
 15. Мгерян АН. Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(26):36–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnyy_kandidoz_effektivnost_terapii_klotrimazolom_.html.
Mgeryan AN. Vulvovaginal candidiasis: efficacy of clotrimazole therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(26):36–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnyy_kandidoz_effektivnost_terapii_klotrimazolom_.html.
 16. Hatamiyar M, Mohammadnejad J, Khaledi S, Chitosan-Albumin Nanocomposite as a Promising Nanocarrier for Efficient Delivery of Fluconazole Against Vaginal Candidiasis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04492-z>.
 17. Кутуева ФР, Глушаков РИ, Тапильская НИ, Николаева АЕ, Поромов АА, Пустотина ОА. Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. *Гинекология*. 2023;25(1):55–61. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202037>.
Kutueva FR, Glushakov RI, Tapilskaya NI, Nikolaeva AE, Poromov AA, Pustotina OA. Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study. *Gynecology*. 2023;25(1):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202037>.
 18. Albash R, Elmahboub Y, Baraka K, Abdellatif MM, Alaa-Eldin AA. Ultra-deformable liposomes containing terpenes (terpenes) loaded fenticonazole nitrate for treatment of vaginal candidiasis: Box-Behnken design optimization, comparative ex vivo and in vivo studies. *Drug Deliv*. 2020;27(1):1514–1523. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1837295>.
 19. Abdellatif MM, Khalil IA, Elakad YE, Eliwa HA, Samir TM, Al-Mokaddem AK. Formulation and Characterization of Sertaconazole Nitrate Mucoadhesive Liposomes for Vaginal Candidiasis. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4079–4090. <https://doi.org/10.2147/IJN.S250960>.
 20. Rembe JD, Thompson VD, Stuermer EK. Antimicrobials cetylpyridinium-chloride and miramistin demonstrate non-inferiority and no "protein-error" compared to established wound care antiseptics in vitro. *AIMS Microbiol*. 2022;8(4):372–387. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2022026>.
 21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
 22. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
 23. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, Dörffel Y, Verstraeten H, Tertychny A et al. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>.
 24. Kalia N, Singh J, Sharma S, Kaur M. SNPs in 3'-UTR region of MBL2 increases susceptibility to recurrent vulvovaginal infections by altering sMBL levels. *Immunobiology*. 2019;224(1):42–49. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.10.009>.
 25. Эфендиева ЗН. Сертконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2019;13(3):94–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-94-98>.
Efendieva ZN. Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;13(3):94–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-94-98>.
 26. Swingle S, Gupta A, Gibson H, Heaselgrave W, Kowalczyk M, Adamus G, Radecka I. The Mould War: Developing an Armamentarium against Fungal Pathogens Utilising Thymoquinone, Ocimene, and Miramistin within Bacterial Cellulose Matrices. *Materials (Basel)*. 2021;14(10):2654. <https://doi.org/10.3390/ma14102654>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Написание текста – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова

Сбор и обработка материала – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, А.А. Андреева

Обзор литературы – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Л.А. Филиппова

Анализ материала – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Статистическая обработка – О.И. Боровикова, А.А. Андреева

Редактирование – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Утверждение окончательного варианта статьи – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Contribution of authors:

Study concept and design – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova,

Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Text development – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova

Collection and processing of material – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Anastasia A. Andreeva

Literature review – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Lyudmila A. Filippova

Material analysis – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Statistical processing – Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva

Editing – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Approval of the final version of the article – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru
Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru
Боровикова Ольга Игоревна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaoi@oxy-center.ru
Андреева Анастасия Александровна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>; nastyagorbulina@bk.ru
Филиппова Людмила Александровна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com
Авакимян Вероника Артемовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4946-6640>; 43434340@mail.ru
Никогда Юлия Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>; dehtyarenko84@mail.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru
Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru
Olga I. Borovikova, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaoi@oxy-center.ru
Anastasia A. Andreeva, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>; nastyagorbulina@bk.ru
Lyudmila A. Filippova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com
Veronika A. Avakimyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4946-6640>; 43434340@mail.ru
Julia V. Nikogda, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>; dehtyarenko84@mail.ru

Соединения природного происхождения в купировании симптомов и снижении рисков перименопаузального периода

Е.В. Ших✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

А.А. Махова, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Наиболее существенно на здоровье женщины в постменопаузе влияют метаболические нарушения, которые носят прогрессирующий характер. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее важные долгосрочные последствия и серьезно влияют на качество жизни женщин в период менопаузы. Частой причиной обращения к врачу являются приливы – внезапное чувство жара или жжения, которое начинается в области лица, шеи, верхней части груди или спине. Иногда приливы сопровождаются покраснением кожи, появлением пятен или учащенным сердцебиением. В ряде случаев наблюдается локальное повышение температуры тела. Вышеперечисленные симптомы являются результатом нарушения функционирования термочувствительных нейронов, расположенных в гипоталамической области. Золотым стандартом фармакотерапии различных симптомов менопаузы является менопаузальная гормональная терапия. Однако наличие разнообразных абсолютных и относительных противопоказаний, а также отказ пациенток от лечения в основном в связи с гормонофобией привели к тому, что менее 30% женщин в менопаузе принимают заместительную гормональную терапию и только 15% продолжают ее в течение длительного периода. Пациентки часто настаивают на естественном подходе к купированию симптомов и хотят получить научно обоснованную информацию о различных вариантах гормонального и негормонального лечения. Обеспокоенность по поводу потенциальных побочных эффектов заместительной гормональной терапии привела к повышенному интересу к использованию фитоэстрогенов для купирования симптомов менопаузы. Рационально составленная комбинация фитоэстрогенов с микронутриентами представляет собой хорошо переносимую альтернативу, которую практически без ограничений можно применять для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: перименопауза, фитоэстрогены, изофлавоны сои, флаволигнаны, шалфей, микронутриенты

Для цитирования: Ших ЕВ, Махова АА. Соединения природного происхождения в купировании симптомов и снижении рисков перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2023;17(15):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2023-352>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Naturally occurring compounds in relieving symptoms and reducing perimenopausal risks

Evgenia V. Shikh✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Metabolic disorders that are progressive in nature most significantly influence the health of postmenopausal women. Osteoporosis and cardiovascular diseases are the most important long-term consequences and seriously affect the menopausal women's quality of life. Hot flashes, a sudden feeling of heat or burning that begins in the face, neck, upper chest or back regions, is a common reason to see a doctor. Sometimes, hot flashes are accompanied by redness of the skin, red blotches, or rapid heartbeat. In some cases, rises in local skin temperature are observed. The above symptoms are the result of impaired functioning of thermosensitive neurons in the hypothalamic region. Menopausal hormone therapy is the gold standard for pharmacotherapy of various menopausal symptoms. However, it has different absolute and relative contraindications, as well as patients' refusal of treatment mainly due to hormone phobia, that have resulted in a situation where 30% of menopausal women take hormone replacement therapy and only 15% continue to take it for a long period. Patients often insist on a natural approach to symptom relief and need evidence-based information about different hormonal and non-hormonal treatment options. Concerns about potential side effects of the hormone replacement therapy resulted in increased interest rates for phytoestrogens to manage menopausal symptoms. A rational fixed dose combination of phytoestrogens and micronutrients is a well-tolerated alternative preparation to support the health of perimenopausal women, which can be used with virtually no restrictions.

Keywords: perimenopause, phytoestrogens, soya isoflavones, flavolignans, sage, micronutrients

For citation: Shikh EV, Makhova AA. Naturally occurring compounds in relieving symptoms and reducing perimenopausal risks. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(15):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-352>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наступление менопаузы является одной из критических фаз в жизни женщины и ретроспективно определяется как время последней менструации, за которой следует 12-месячная аменорея [1]. Существует мнение, что возраст наступления менопаузы программируется генетически и не зависит от расы, социально-экономического статуса, возраста менархе или количества предыдущих овуляций. Менопаузальный переход, или перименопауза, представляет собой временной период от нарушения регулярности менструальных циклов до последней менструации и сопровождается колебаниями уровня репродуктивных гормонов [2]. В переходный период возможны длительные и (или) обильные менструации, смешанные с эпизодами аменореи, вазомоторными симптомами, бессонницей. Перименопауза может сопровождаться повышенной тревожностью и депрессивными эпизодами, которые возникают вследствие гормональной перестройки, психоэмоционального напряжения и сложностей в принятии нового жизненного этапа. Наиболее существенно на здоровье женщины в постменопаузе влияют метаболические нарушения, которые носят прогрессирующий характер. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее важные долгосрочные последствия и оказывают серьезное влияние на качество жизни женщин в период менопаузы [3].

Гормональные изменения в этот период затрагивают практически все биологические системы организма. Золотым стандартом фармакотерапии различных симптомов менопаузы является менопаузальная гормональная терапия [4]. Однако наличие разнообразных абсолютных и относительных противопоказаний, а также отказ пациенток от лечения в основном в связи с гормонофобией привели к тому, что менее 30% женщин в менопаузе принимают заместительную гормональную терапию и только 15% продолжают ее в течение длительного периода. Наряду с этим возникают новые поворотные точки: неудовлетворенность потребителей стоимостью лекарств и традиционным здравоохранением, стремление к персонализированным лекарствам, обращение к натуральным продуктам для лечения и профилактики, новый акцент на профилактическую медицину и общественное мнение, что «натуральное – это хорошо» [5–7].

В таких условиях применение негормональных методов коррекции слабых и умеренных симптомов менопаузальных расстройств выходит на первый план. Пациентки часто настаивают на естественном подходе к купированию симптомов и хотят получить научно обоснованную информацию о различных вариантах гормонального и негормонального лечения. Биологически активные добавки (витамины, минералы, фитоэстрогены)

приобрели популярность благодаря их заявленной способности облегчать симптомы менопаузы.

Негормональные методы лечения симптомов менопаузы используют от 50 до 75% женщин. У пациенток с раком молочной железы в связи с наличием противопоказаний к применению менопаузальной гормональной терапии этот показатель существенно выше [8, 9]. В качестве терапии, альтернативной гормональной, наиболее часто используются фитоэстрогены, их комбинации с другими компонентами природного происхождения и нутрицевтиками.

СОЕДИНЕНИЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ И СНИЖЕНИЯ РИСКОВ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Наиболее частой причиной обращения к врачу являются приливы – внезапное чувство жара или жжения, которое начинается в области лица, шеи, верхней части груди или спине. Иногда приливы сопровождаются покраснением кожи, появлением пятен или учащенным сердцебиением. В ряде случаев наблюдается локальное повышение температуры тела. Вышеперечисленные симптомы являются результатом нарушения функционирования термочувствительных нейронов, расположенных в гипоталамической области.

Обсуждается несколько механизмов возникновения приливов. Уменьшение приливов на фоне заместительной терапии эстрогенами предполагает гормональную этиологию. Однако уровень эстрогенов в крови не коррелирует с частотой и выраженностью приливов жара [10]. Вероятно, снижение концентрации эстрогена вызывает изменения в системе терморегуляции через гипоталамус и (или) на периферии. Считается, что серотонинергическая и норадренергическая системы играют непосредственную роль в терморегуляции. Эстрогены регулируют две эти системы, модулируя выработку, высвобождение и обратный захват серотонина и норадреналина, а также активность их рецепторов.

Учитывая многофакторность процесса, лежащего в основе жалоб в период менопаузы, растительные препараты, обладающие полимодальностью действия, представляют собой рациональный вариант терапии.

Шалфей лекарственный на протяжении десятилетий успешно используется для купирования симптомов, связанных с менопаузой, с целью нормализации чрезмерного потоотделения и купирования приливов, коррекции липидного статуса и функции печени, а также для профилактики когнитивных нарушений [11]. Механизм действия шалфея заключается в модуляции рецепторов гамма-аминомасляной кислоты и переносчиков серотонина, что влияет на приливы и потливость. Влияние на когнитивные

функции подтверждено экспериментальными исследованиями: фенольные моно- и дитерпены экстракта шалфея в исследованиях *in vitro* ингибируют ацетилхолинэстеразу. В клинических исследованиях гидроэтанольный экстракт шалфея на 64% снижал интенсивность и частоту приливов через 2 мес. применения [12, 13]. Экстракт листьев шалфея обладает спазмолитической, антихолинэстеразной, гипогликемической, противомикробной, противовоспалительной и вяжущей активностью, уменьшает потоотделение. Однако фармакологические эффекты во многом зависят от производственных процессов и (или) видов и используемых частей растений. Комиссия Е (ФРГ) рекомендует применение препаратов листьев шалфея для уменьшения потоотделения [11].

Фитоэстрогены представляют собой соединения растительного происхождения. На сегодняшний день известно более 300 растений, обладающих фитоэстрогенной активностью. Термин происходит от греческого слова «фито» («растение») и эстрогена. Наиболее распространенными классами соединений с фитоэстрогенной активностью являются изофлавоны, лигнаны, куместан и лактоны [14]. Структура аналогична, а эффективность сопоставима с эстрадиолом. Основные пищевые источники – соевая мука, бобовые, фрукты и овощи, крупы, оливковое масло, пшеница и т. д.

Клинико-фармакологическая характеристика фитоэстрогенов сои – изофлавонов

Изофлавоны являются основными фитоэстрогенами из растений семейства бобовых. К ним относятся: даидзеин, генистеин, биоханин А, формонетин и глицитин [9]. В исследованиях фармакологической активности продемонстрировали агонист-антагонистическое эстрогенное действие – избирательно стимулировали рецепторы β -эстрогена (ER β). Изофлавоны сои и их метаболиты также обладают биологической активностью, не связанной с их взаимодействием с рецепторами эстрогена. Ингибируя синтез и активность ряда ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, могут изменять биологическую активность эндогенных эстрогенов и андрогенов. Установлено, что изофлавоны сои ингибируют тирозинкиназы [9] – ферменты, которые играют важную роль в сигнальных путях, стимулирующих пролиферацию клеток. Кроме того, изофлавоны могут действовать как антиоксиданты *in vitro* [15], но степень их вклада в антиоксидантный статус человека пока не ясна.

Систематический Кокрейновский обзор 43 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что генистеин (4 РКИ) в дозе от 30 до 60 мг/день при приеме от 12 нед. до 1 года, экстракты изофлавонов сои (12 РКИ), экстракты красного клевера (9 РКИ) статистически значимо снижали частоту приливов [16]. Результаты согласуются с данными более ранних метаанализов, сообщавших об уменьшении частоты приливов в исследованиях с применением более высоких доз генистеина [17–19]. Исследование других авторов показало, что дополнительный прием экстракта соевого изофлавона 30–80 мг/день от 6 нед. до 1 года привел к снижению частоты приливов на 17,4%,

а прием в дозе от 30 до 135 мг/день в период от 12 нед. до 1 года (9 РКИ, 988 женщин) – к снижению тяжести приливов на 30,5% [18]. Минимальная эффективная суточная доза генистеина – 30 мг [14]. Более длительные исследования показывают большую эффективность изофлавонов сои [20].

Изофлавоны положительно влияют на когнитивные способности, поскольку вызывают увеличение содержания холин-ацетилтрансферазы и нейротрофического фактора в гиппокампе и коре лобной доли. Однако этот эффект может варьировать в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, продолжительности менопаузы и проводимой фармакотерапии [21].

Анализ результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ длительностью 24 мес. показал, что ежедневный прием 120 мг изофлавонов сои в комбинации с кальцием и витамином D привел к статистически значимо меньшему снижению минеральной плотности костной ткани всего тела по сравнению с результатом, полученным в группе плацебо через 1 ($p < 0,03$) и 2 года ($p < 0,05$) наблюдения. Однако добавление соевых изофлавонов не оказало влияния на изменения региональной минеральной плотности костной ткани (места повышенного риска остеопороза), Т-критерия (T-score) или биохимических маркеров костного метаболизма [22].

Высказано предположение, что высокое потребление изофлавонов из соевых продуктов в азиатских странах (в среднем от 25 до 50 мг/день) способствует снижению риска рака молочной железы, заболеваемость которым, напротив, остается высокой в Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, где среднее потребление изофлавонов сои женщинами неазиатского происхождения обычно составляет менее 2 мг/день [23]. Метаанализ 1 проспективного когортного исследования и 7 исследований «случай – контроль», проведенных среди женщин азиатских популяций и американцев азиатского происхождения, продемонстрировал, что более высокое по сравнению с более низким потреблением пищевых изофлавонов сои (20 мг/день и более против 5 мг/день и менее) ассоциировано со снижением риска рака молочной железы на 29% [24]. Кроме того, метаанализ 4 проспективных когортных исследований показал, что высокое потребление изофлавонов по сравнению с низким ассоциировано с умеренным снижением риска рецидива (относительный риск 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,99) у женщин, перенесших рак молочной железы [25].

Существует мнение, что развитие рака эндометрия (матки) может быть связано с длительным воздействием эстрогена, не сбалансированного прогестероном. Избыток эстрогена по сравнению с прогестероном может привести к утолщению эндометрия, что является потенциальным биомаркером эстроген-индуцированной пролиферации и предиктором рака эндометрия. Недавний метаанализ 2 проспективных когортных исследований и 8 исследований «случай – контроль» показал, что самый высокий квартиль потребления изофлавонов

по сравнению с самым низким связан со снижением риска рака эндометрия на 19% [26].

Несмотря на то что метаанализ 23 РКИ не выявил общего влияния приема изофлавонов в дозе от 5 до 154 мг/день на толщину эндометрия у женщин в постменопаузе в период до 3 лет, анализ результатов в подгруппе из 10 РКИ показал, что прием изофлавонов в дозах более 54 мг/день в постменопаузе может привести к значительному уменьшению толщины эндометрия [27].

Несколько исследований продемонстрировали у женщин в постменопаузе с повышенным исходным уровнем С-реактивного белка (СРБ) более 2,2 мг/л значимое положительное влияние изофлавонов сои на липидный профиль (снижение уровня циркулирующих триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение уровня липопротеинов высокой плотности) и воспалительные маркеры СРБ [28], что снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории пациенток.

Таким образом, употребление достаточного количества генистеина может облегчить клинические проявления вазомоторных симптомов у женщин, переживающих менопаузу. На российском рынке самое высокое содержание генистеина содержится в препарате Менопейс Плюс (150 мг).

Клинико-фармакологическая характеристика флаволигнанов из семян льна

Профилактика заболеваний молочной железы все больше фокусируется на потенциально полезных диетических продуктах из-за высокого распространения их применения и связанной с этим простотой внедрения. Опубликованы данные о благоприятном влиянии лигнанов льняного семени на молочные железы. Секоизолярицирезинол диглюкозид (SDG) – лигнан, содержащийся в льняном семени в высокой концентрации, оказывает селективное действие, подобное модуляторам рецепторов эстрогена, что повышает антиэстрогенную активность в среде с высоким содержанием эстрогена. SDG метаболизируется в кишечнике до биоактивных метаболитов энтеролактона и энтеродиола, которые влияют на передачу сигналов эстрогена. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что применение лигнана, содержащегося в льняном семени (SDG), нормализует ряд биомаркеров в тканях молочной железы. Согласно результатам гистологических исследований цельной ткани молочной железы, в получавших SDG группах было меньше промежуточного эпителия по отношению к контролю, а при достижении целевых концентраций лигнана в крови наблюдалось снижение пролиферации эпителия молочной железы. Наибольший интерес среди изученных биомаркеров представляет полученное в экспериментах повышение экспрессии гена ESR2 (ER β). Исследовательская гипотеза заключается в том, что именно повышенная передача сигналов ER β является механизмом, лежащим в основе снижения пролиферации и дисплазии молочной железы, наблюдаемых при дополнительном экзогенном введении лигнанов, содержащихся в льняном семени (SDG). В результате многочисленных исследований

не получено данных, указывающих на то, что SDG способствует прогрессированию паранеопластических процессов в эпителии яичников [9, 29].

Результаты 10 исследований (2 РКИ, 2 неконтролируемых исследования, 1 исследование биомаркеров и 5 наблюдательных исследований) продемонстрировали незначительное уменьшение симптоматики приливов при употреблении семян льна в количестве 7,5 г/день. Употребление 25 г/день в сравнении с группой плацебо привело к повышению индекса апоптоза опухоли ($p < 0,05$), снижению экспрессии HER2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) ($p < 0,05$) и пролиферации клеток (индекс Ki-67, NS) среди пациенток с впервые диагностированным раком молочной железы. Неконтролируемые исследования и исследования биомаркеров продемонстрировали благоприятное воздействие на приливы, пролиферацию клеток, атипичную цитоморфологию и маммографическую плотность, а также возможную антиангиогенную активность при применении 25 г семян молотого льна или 50 мг дигликозида секоизолярицирезинила в день. Данные наблюдений свидетельствуют об ассоциации между применением семян льна и снижением риска первичного рака молочной железы (скорректированное отношение шансов (AOR) 0,82; 95% ДИ 0,69–0,97), улучшением состояния психического здоровья, оцененного по шкале Спилбергера (AOR 1,76; 95% ДИ 1,05–2,94) и более низкой смертности (многомерный коэффициент риска 0,69; 95% ДИ 0,50–0,95) среди больных раком молочной железы [9].

Клинико-фармакологическая характеристика галлата эпигаллокатехина

Основным фармакологически активным компонентом зеленого чая является галлат эпигаллокатехина (EGCG). Много экспериментальных исследований посвящено антипролиферативной активности данного соединения при раке молочной железы, толстой кишки, простаты, печени, яичников, матки и почек. В зависимости от условий EGCG может оказывать как анти-, так и прооксидантное действие. Соединение является перспективным для применения в клинической практике, поскольку воздействует на различные звенья процесса, включая апоптоз, перекисное окисление липидов, секвестрацию холестерина и удаление свободных радикалов [30].

Согласно опубликованным в литературе данным, регулярное употребление зеленого чая у женщин в постменопаузе уменьшает содержание висцерального жира, способствует нормализации липидного профиля (снижение липопротеинов низкой плотности), тем самым снижает кардиометаболические риски [31]. Результаты двойного слепого РКИ продемонстрировали, что 60-дневный прием экстракта зеленого чая женщинами в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением привел к уменьшению окружности талии, а также в лабораторной части исследования продемонстрировал уменьшение доли окисления жира в организме, снижение уровня инсулина в крови и маркеров воспаления [32].

В период менопаузы повышается риск развития остеопороза: дефицит эстрогенов ускоряет резорбцию кости.

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что добавление экспериментальным животным после овариэктомии экстракта зеленого чая (0,1; 0,5% EGCG) привело к увеличению минеральной плотности костей (МПК). EGCG (1,10 мкмоль/л) улучшает остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга мышей и уменьшает потерю костной массы за счет повышения экспрессии щелочной фосфатазы, а также генов, связанных с остеогенезом, что в конечном счете усиливает минерализацию. Проведенные эксперименты подтвердили, что формирование кости *de novo* стимулировалось EGCG-индуцированным увеличением BMP2 (костный морфогенетический белок 2) [33]. EGCG (50–100 мкмоль/л) снижал остеокластогенез за счет ядерной транслокации и транскрипции NF-κB (ядерный фактор каппа В) в клетках RAW 264.7. Один из механизмов, за счет которого EGCG уменьшает потерю костной массы, – снижение экспрессии Sema4D (семафорин) в костной ткани. EGCG при длительном регулярном приеме способствует усилению остеобластогенеза и снижению остеокластогенеза [34]. В клинических исследованиях показано, что женщины старше 60 лет, употреблявшие зеленый чай ежедневно, имели более высокую МПК, чем те, кто этого не делал [35].

Продукт компании ООО «Витабиотикс» Менопейс Изофлавоны содержит 20 мг экстракта изофлавонов сои. В комплекс Менопейс Плюс, помимо экстракта изофлавонов сои в количестве 150 мг, входят и другие компоненты растительного происхождения: экстракт шалфея – 50 мг, экстракт зеленого чая – 50 мг, флаволигнаны из семян льна – 50 мг. Комплексы Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс представляют собой рационально подобранную комбинацию витаминов, минералов и экстрактов растительного происхождения и обеспечивают организму женщины эффективную ежедневную нутриентную поддержку в период гормональной перестройки. Состав комплексов представлен в табл. 1, 2. Рекомендации по приему Менопейс Изофлавоны: для женщин с легкой и средней тяжестью течения климакса, также подойдет в период пременопаузы (за 2–3 года до наступления менопаузы). Рекомендации по приему Менопейс Плюс: для женщин с тяжелым течением менопаузы с более частыми приливами, раздражительностью, плаксивостью и др.

МИКРОНУТРИЕНТЫ В СНИЖЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ ПЕРИМENOПАЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Дисбаланс витаминно-элементного гомеостаза играет решающую роль в развитии ряда патологических процессов в организме женщины. Женский организм по сравнению с мужским более чувствителен к недостатку микронутриентов, особенно в перименопаузальном периоде, когда возрастает риск кардиометаболических заболеваний и остеопороза. Рацион большей части населения нашей страны содержит недостаточное количество витаминов и минералов. Ситуация усугубляется наличием искусственных ограничений по определенным группам

продуктов вследствие пищевой аллергии, вкусовых предпочтений, нездоровых пищевых привычек среди населения, а также увеличением числа веганов и вегетарианцев, сдвигом приоритетов в пользу готовых, не всегда сбалансированных рационов, обилием фастфуда. В связи с этим саплементация в критические периоды жизни важна как профилактическая стратегия в отношении нутриентов, оказывающих регулирующее влияние на организм женщины [36].

Метаболические нарушения характерные для периода менопаузы и включают компоненты метаболического синдрома (МетС), такие как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [37].

По данным лонгитудинальных исследований, менопаузальный переход характеризуется переходом от преимущественно эстрогенного к андрогенному состоянию вследствие повышения уровня биодоступного тестостерона. Яичники продолжают вырабатывать большое количество андрогенов в течение нескольких лет после установившейся менопаузы, а повышенные уровни гонадотропинов индуцируют секрецию андрогенов яичниками, несмотря на снижение уровня эстрогенов. Уровни глобулина, связывающего половые гормоны, снижаются при уменьшении концентрации эстрогена, увеличивая индекс свободных андрогенов и усиливая дисбаланс между эстрогенами и андрогенами. Увеличение биодоступного тестостерона может вызвать накопление висцерального жира [38].

В исследованиях установлена взаимосвязь между режимом питания и риском развития МетС у женщин в постменопаузе. Фрамингемское исследование питания показало, что у женщин, которые потребляли больше жиров, насыщенных жиров, мононенасыщенных жиров, алкоголя и меньше клетчатки и микроэлементов, таких как кальций, селен, витамин С, витамин В₆, фолиевая кислота, витамин Е, β-каротин, витамин В₁₂, наблюдался в 2–3 раза более высокий риск абдоминального ожирения и МетС в течение 12-летнего периода наблюдения (OR 2,3; 95% ДИ 1,2–4,3 и OR 3,0; 95% ДИ 1,2–7,6 соответственно) [39]. Данная комбинация нутриентов, необходимая организму женщины в перименопаузальный период (кальций, селен, витамин С, витамин В₆, фолиевая кислота, витамин Е, β-каротин, витамин В₁₂), присутствует в комплексах Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс.

Люди с метаболическим синдромом подвергаются более высокому риску развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания США (NHANES 2001–2010), проведенный в 2015 г. у 9148 взрослых (средний возраст 50 лет), выявил на 32% меньший риск развития метаболического синдрома у тех, кто находился в самом высоком по сравнению с самым низким квинтилем потребления магния (355 мг/день и более против менее 197 мг/день) [40]. Несколько метаанализов перекрестных исследований также выявили обратную связь между

● **Таблица 1.** Состав комплекса Менопейс Изофлавоны
● **Table1.** Composition of the Menopace Isoflavones

Наименование компонента	Количество	% РСП
Витамин А	750 мкг	94%
Витамин В ₁	5 мг	357%
Витамин В ₂	5 мг	312,5%
Витамин В ₃	20 мг	111%
Витамин В ₆	6 мг	300%
Витамин В ₁₂	9 мкг	900%
Витамин С	45 мг	75%
Витамин D ₃	5 мкг	100%
Витамин Е	30 мг	300%
Фолиевая кислота	400 мкг	200%
Пантотеновая кислота	15 мг	250%
Парааминобензойная кислота	20 мг	20%
Железо	6 мг	43%
Магний	140 мг	35%
Марганец	500 мкг	25%
Медь	2 мг	200%
Селен	100 мкг	143%
Хром	70 мкг	140%
Цинк	10 мг	67%
Биотин	30 мкг	60%
Экстракт изофлавонов сои	20 мг	40%

Примечание. РСП – рекомендуемая суточная норма потребления

потреблением магния с пищей и риском метаболического синдрома. Более того, у лиц с метаболическим синдромом были зарегистрированы более низкие концентрации магния в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. В поперечном исследовании с участием 11 686 женщин 45 лет и старше самая низкая распространенность метаболического синдрома была обнаружена в группе женщин с самым высоким квинтилем потребления магния (медиана потребления – 422 мг/день) [41]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях также сообщалось о снижении уровня циркулирующего СРБ (маркера воспаления) после перорального приема магния [42], что раскрывает потенциальный механизм, посредством которого магний может профилактировать метаболические нарушения.

Результаты крупного проспективного исследования с участием 80 082 женщин из когорты исследования здоровья медсестер США продемонстрировали, что прием поливитаминных добавок (включая витамин В₆)

● **Таблица 2.** Состав комплекса Менопейс Плюс
● **Table2.** Composition of the Menopace Plus

Наименование компонента	Количество	% РСП
Капсулы		
Витамин А	750 мкг	94%
Витамин В ₁	1,4 мг	100%
Витамин В ₂	1,6 мг	100%
Витамин В ₃	18 мг	100%
Витамин В ₆	2 мг	100%
Витамин В ₁₂	2 мкг	200%
Витамин С	45 мг	75%
Витамин D ₃	5 мкг	100%
Витамин Е	10 мг	100%
Фолиевая кислота	200 мкг	100%
Пантотеновая кислота	6 мг	100%
Железо	9 мг	64%
Йод	150 мкг	100%
Магний	100 мг	25%
Марганец	2 мг	100%
Медь	1 мг	100%
Бор	1 мг	50%
Селен	50 мкг	71%
Хром	25 мкг	50%
Цинк	15 мг	100%
Биотин	30 мкг	60%
Экстракт изофлавонов сои	50 мг	
Таблетки		
Экстракт изофлавонов сои	100 мг	
Экстракт шалфея	50 мг	
Экстракт зеленого чая	50 мг	
Флаволигнаны из семян льна	50 мг	167%

Примечание. РСП – рекомендуемая суточная норма потребления

связан со снижением на 24% риска ишемической болезни сердца (ИБС) [43]. Используя опросники по частоте приема пищи, авторы выявили, что женщины в самом высоком квинтиле потребления витамина В₆ как с пищей, так и в составе комплекса (медиана – 4,6 мг/день) имели на 34% меньший риск развития ИБС по сравнению с женщинами из нижнего квинтиля (медиана – 1,1 мг/день) [44].

Ранние обсервационные исследования продемонстрировали ассоциацию между субоптимальным уровнем пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛП) в плазме, повышенным уровнем гомоцистеина в крови и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Более поздние исследования подтвердили, что низкий статус ПЛП в плазме является фактором риска развития ИБС. В исследовании «случай – контроль», в котором приняли участие 184 пациента с ИБС и 516 здоровых людей из контрольной группы, низкие уровни ПЛП в плазме (менее 30 нмоль/л) были связаны почти с удвоением риска ИБС по сравнению с более высокими уровнями ПЛП (30 нмоль/л и более).

Даже умеренно повышенные уровни гомоцистеина в крови связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина. В организме здоровых людей функционируют два пути регенерации метионина из гомоцистеина в цикле реметилирования. Один из них основан на использовании витамина B_{12} -зависимой метионинсинтазы и донора метила 5-метилтетрагидрофолата для превращения гомоцистеина обратно в метионин. Другая реакция катализируется бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазой, которая использует бетаин в качестве источника метильных групп для образования метионина из гомоцистеина. Более того, для превращения гомоцистеина в аминокислоту цистеин в пути транссульфурации гомоцистеина необходимы два ПЛП-зависимых фермента – цистатионин- β -синтаза и цистатионин- γ -лиаза [46]. Таким образом, на количество гомоцистеина в крови может влиять обеспеченность организма по крайней мере тремя витаминами группы В, а именно фолиевой кислотой, витамином B_{12} и B_6 . Дефицит одного или всех этих витаминов группы В может влиять на процессы как реметилирования, так и транссульфурации и привести к аномально повышенному уровню гомоцистеина. Комплекс Менопейс Изофлавоны может применяться не только для профилактики снижения обеспеченности указанными витаминами, но и для нормализации их уровня в случае гиповитаминоза, так как содержит компоненты в количествах, превышающих рекомендуемый средний уровень потребления: фолиевую кислоту – в дозе 400 мкг (200% от рекомендуемой суточной нормы потребления), витамин B_{12} – 9 мкг (900%) и витамином B_6 – 6 мкг (300%).

Наиболее часто депрессивные и тревожные расстройства у женщин возникают в периоды жизни, связанные с изменением гормонального фона: подростковый возраст, послеродовой период, перименопауза. За 1–2 года до наступления менопаузы основные симптомы депрессии в виде снижения настроения, утраты заинтересованности в профессиональных и иных видах деятельности, повышенной утомляемости и снижения работоспособности отмечают практически 1/3 женщин. Известно, что фолаты являются критическими факторами метаболизма гомоцистеина-предшественника в биосинтезе моноаминовых нейротрансмиттеров серотонина,

дофамина и норадренина. Роль этих нейротрансмиттеров в патогенезе депрессии является доказанной [47]. Дефицит фолатов приводит к снижению продукции нейротрансмиттеров, что способствует повышению риска депрессии.

Наблюдательные исследования показали, что до 30% пациентов, госпитализированных по поводу депрессии, испытывают дефицит витамина B_{12} . Женщины в возрасте 65 лет и старше с дефицитом витамина B_{12} в 2 раза чаще страдают от тяжелой депрессии, чем женщины без дефицита. Исследование с участием 3884 женщин в перименопаузе показало, что дефицит витамина B_{12} почти на 70% повышает риски возникновения депрессивных расстройств. Связь между дефицитом витамина B_{12} и депрессией обусловлена нехваткой S-аденозилметионина, который является донором метильной группы для многочисленных реакций метилирования нейротрансмиттеров, играющих основную роль в патогенезе депрессии. Эта гипотеза протестирована в нескольких клинических исследованиях, которые показали, что дополнительное экзогенное поступление в организм S-аденозилметионина снижает выраженность симптомов депрессии [48].

Остеопороз и риски переломов

Высокие уровни гомоцистеина могут влиять на ремоделирование кости за счет увеличения резорбции (разрушения) кости, уменьшения костеобразования и снижения костного кровотока. Другой предполагаемый механизм включает связывание гомоцистеина с коллагеновым матриксом кости, что может изменять свойства коллагена и снижать прочность кости. Изменения биомеханических свойств костей способствуют развитию остеопороза и с возрастом повышают риск переломов. Поскольку витамин B_{12} является одним из основных определяющих факторов метаболизма гомоцистеина, существует гипотеза, что риск остеопоротических переломов у пожилых людей возрастает при дефиците витамина B_{12} .

Физические упражнения являются составляющей здорового образа жизни и способствуют профилактике остеопороза и остеопоротических переломов. Имеются данные, позволяющие предположить, что физическая активность в раннем возрасте способствует достижению более высокой пиковой костной массы. Поддержание физической активности на протяжении всей жизни при наличии адекватной саплементации кальцием и витамином D приводит к замедлению скорости потери костной массы в более позднем возрасте.

Было проанализировано 11 плацебо-контролируемых РКИ, в которых приняли участие 52 915 пожилых людей, из которых 69% – женщины в постменопаузе, и показано, что добавление витамина D (300–1000 МЕ/день) и кальция (500–1200 мг/день) привело к снижению риска новых переломов на 12% [49].

Все экспериментальные исследования на животных указывают на то, что снижение потребления магния с пищей является фактором риска остеопороза. Mg^{2+} увеличивает растворимость минералов, составляющих кристаллы гидроксиапатита, таких как Pi и Ca^{2+} , тем самым воздействуя на размер кристаллов и их образование.

Большое значение имеет сложное взаимодействие, существующее между магнием и витамином D: витамин D стимулирует всасывание магния в кишечнике, а дефицит магния снижает уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Фактически, магний необходим для активности печеночной 25-гидроксилазы и почечной 1α -гидроксилазы, которые играют решающую роль в превращении $25(\text{OH})\text{D}$ в его биологически активную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а также для облегчения переноса витамина D в ткани-мишени посредством белка, связывающего витамин D. С другой стороны, магний также участвует в инактивации витамина D с образованием $24,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Магний может снижать секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) при низких концентрациях кальция. Интересно, что магний является необходимым компонентом чувствительности органов-мишеней к сигналу ПТГ, а нарушение периферической реакции на ПТГ приводит к значимому снижению концентрации витамина D в сыворотке [50].

В экспериментальных доклинических исследованиях продемонстрировано, что дефицит магния у животных моделей клинически вызывает воспалительный синдром, характеризующийся активацией лейкоцитов и макрофагов, высвобождением воспалительных цитокинов и чрезмерным производством свободных радикалов. Поскольку магний действует как природный антагонист кальция, молекулярная основа воспалительной реакции может быть результатом модуляции внутриклеточной концентрации кальция. У людей умеренный или субклинический дефицит магния может вызывать хроническое вялотекущее воспаление или усугублять воспалительный стресс, вызванный другими факторами. Воспаление низкой степени тяжести увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов, которые стимулируют резорбцию кости путем индукции дифференцировки остеокластов из их предшественников.

Общепризнано, что дефицит магния может представлять фактор риска остеопороза. Ранние работы, изучавшие эффект перорального приема магния у женщин в постменопаузе, показали значительное увеличение

МПК. Результаты краткосрочного исследования продемонстрировали, что 290 мг/день элементарного магния в течение 30 дней у 20 женщин в постменопаузе с остеопорозом замедляют работу остеокластов в костной ткани и таким образом уменьшают потерю костной массы по сравнению с группой плацебо [49]. Другие исследования обнаружили положительную связь между пищевым магнием, МПК и более низким риском остеопороза: увеличение потребления магния с пищей или supplementation комплексами, содержащими кальций, может увеличить МПК у пациентов в постменопаузе и пожилых людей. Однако ряд исследователей продемонстрировали значимую положительную корреляцию между потреблением магния и МПК для шейки бедренной кости и всего бедра, но не для поясничного отдела позвоночника [51]. Нутриенты, необходимые для профилактики остеопоротических переломов (кальций, витамин D, магний, цианкобаламин) содержатся в комплексах Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерные для менопаузального перехода симптомы могут влиять на состояние здоровья, качество жизни и самооценку женщины. Классическая менопаузальная гормональная терапия является в такой ситуации золотым стандартом. Однако наличие достаточно большого количества противопоказаний к назначению менопаузальной гормональной терапии, имеющиеся риски (гинекологические раковые заболевания, тромбозомболические осложнения) существенно ограничивают ее применение. Рационально составленная комбинация фитоэстрогенов с микронутриентами в виде комплексов Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс представляет собой хорошо переносимую альтернативу, которую практически без ограничений можно применять для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.



Поступила / Received 21.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023

Принята в печать / Accepted 18.08.2023

Список литературы / References

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874–878. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02909-0).
2. Li RL, Shen XL, Xu F, Shui XJ, Chen YM, Wang WH, Zheng JY. Evaluation of ovarian function using three dimensional ultrasound in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1059–1062. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625879>.
3. Ших ЕВ, Махова АА. Протективные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в женском здоровье. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):104–111. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-104-111>.
Shikh EV, Makhova AA. Protective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in female health. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-104-111>.
4. De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. <https://doi.org/10.3390/medicina55090544>.
5. Nicoletti M. Nutraceuticals and botanicals: overview and perspectives. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(Suppl. 1):2–6. <https://doi.org/10.3109/09637486.2011.628012>.
6. Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, Novellino E. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):659–672. <https://doi.org/10.1111/bcp.13496>.
7. Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *BMC Womens Health*. 2009;9:14. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-14>.
8. Laganà AS, Vitale SG, Stojanovska L, Lambrinoudaki I, Apostolopoulos V, Chiofalo B et al. Preliminary results of a single-arm pilot study to assess the safety and efficacy of visnadine, prenylflavonoids and bovine colostrum in postmenopausal sexually active women affected by vulvovaginal atrophy. *Maturitas*. 2018;109:78–80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.015>.
9. Ших ЕВ, Махова АА, Ших НВ, Марин ТВ, Жукова ОВ. Выбор фитоэстрогенов и конструирование рациональных комбинаций с микронутриентами у пациенток в перименопаузе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):83–90. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-83-90>.
Shikh EV, Makhova AA, Shikh NV, Marin TV, Zhukova OV. Selection of phytoestrogens and development of rational combinations with micronutrients in perimenopausal patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(1):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-83-90>.

10. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1207–1218. <https://doi.org/10.4065/77.11.1207>.
11. Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. 2-е изд. М.: Практическая медицина; 2013. 272 с.
12. Sadeghi AH, Bakhshil M, Behboodi MZ, Goodarzi S, Haghani H. Effect of sage extract on hot flashes in postmenopausal women. *Comp Med J Nurs Mid.* 2013;2(4):324–335. (In Persian)
13. Moradi M, Ghavami V, Niazi A, Seraj Shirvan F, Rasa S. The Effect of Salvia Officinalis on Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2023;11(3):169–178. <https://doi.org/10.30476/IJCBNM.2023.97639.2198>.
14. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, Woods NF. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas.* 2014;78(4):263–276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.007>.
15. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res.* 1997;26(1):63–70. <https://doi.org/10.3109/10715769709097785>.
16. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>.
17. Roberts H, Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. *Maturitas.* 2014;78(2):79–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004>.
18. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012;19(7):776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>.
19. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause.* 2006;13(5):831–839. <https://doi.org/10.1097/01.gme.00000227330.49081.9e>.
20. Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Zhao S, Zheng Q. Comparative efficacy of nonhormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(9):1051–1058. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2090-5>.
21. Roozbeh N, Kashef R, Ghazanfarpour M, Kargarfard L, Darvish L, Khadivzadeh T et al. Overview of the Effect of Herbal Medicines and Isoflavones on the Treatment of Cognitive Function. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):113–118. <https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.2.113>.
22. Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1433–1439. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28001>.
23. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
24. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2008;98(1):9–14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145>.
25. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):315–323. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1270-8>.
26. Zhang GQ, Chen JL, Liu Q, Zhang Y, Zeng H, Zhao Y. Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2281. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002281>.
27. Liu J, Yuan F, Gao J, Shan B, Ren Y, Wang H, Gao Y. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget.* 2016;7(14):17369–17379. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7959>.
28. Dong JY, Wang P, He K, Qin LQ. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2011;18(11):1256–1262. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821bfa24>.
29. Delman DM, Fabian C, Kimler BF, Yeh H, Petroff BK. Effects of Flaxseed Lignan Secoisolariciresinol Diglucoside on Preneoplastic Biomarkers of Cancer Progression in a Model of Simultaneous Breast and Ovarian Cancer Development. *Nutr Cancer.* 2015;67(5):857–864. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1042549>.
30. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1744. <https://doi.org/10.3390/ijms21051744>.
31. Tadayon M, Movahedi S, Abedi P, Syahpoosh A. Impact of green tea extract on serum lipid of postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Tradit Complement Med.* 2017;8(3):391–395. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.07.005>.
32. Rondanelli M, Gasparri C, Perna S, Petrangolini G, Allegrini P, Fazio T et al. A 60-Day Green Tea Extract Supplementation Counteracts the Dysfunction of Adipose Tissue in Overweight Post-Menopausal and Class I Obese Women. *Nutrients.* 2022;14(24):5209. <https://doi.org/10.3390/nu14245209>.
33. Chen CH, Ho ML, Chang JK, Hung SH, Wang GJ. Green tea catechin enhances osteogenesis in a bone marrow mesenchymal stem cell line. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2039–2045. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1995-0>.
34. Lin RW, Chen CH, Wang YH, Ho ML, Hung SH, Chen IS, Wang GJ. (–)-Epigallocatechin gallate inhibition of osteoclastic differentiation via NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(4):1033–1037. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.007>.
35. Shen CL, Yeh JK, Cao JJ, Wang JS. Green tea and bone metabolism. *Nutr Res.* 2009;29(7):437–456. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.06.008>.
36. Ших ЕВ, Махова АА. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):25–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
37. Shikh EV, Makhova AA. The endemicity of an area in terms of micronutrient deficiencies as a criterion for compounding a basic vitamin-mineral complex for the periconceptional period. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(10):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
38. Hyvärinen M, Juppilä HK, Taskinen S, Karppinen JE, Karvinen S, Tammelin TH et al. Metabolic health, menopause, and physical activity—a 4-year follow-up study. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(3):544–554. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01022-x>.
39. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, Wark JD. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1335–1340. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00361-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00361-3).
40. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):434–441. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.434>.
41. Moore-Schiltz L, Albert JM, Singer ME, Swain J, Nock NL. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001–2010 data. *Br J Nutr.* 2015;114(6):924–935. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002482>.
42. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1438–1444. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1438>.
43. Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):510–516. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.7>.
44. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 1998;279(5):359–364. <https://doi.org/10.1001/jama.279.5.359>.
45. Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y et al. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):127–136. <https://doi.org/10.1080/07315724.2008.10719684>.
46. Sacharow SI, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301697/>.
47. Ших ЕВ, Махова АА. Ключевые микронутриенты репродуктивного периода – фолаты и докозагексаеновая омега-3 полиненасыщенная жирная кислота – в профилактике перинатальной депрессии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):78–84. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
48. Shikh EV, Makhova AA. Key micronutrients of the reproductive period – folates and docosahexaenoic omega-3 polyunsaturated acid – in prevention of perinatal depression. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
49. Дикевич ЕА, Овинникова ТЕ. Терапия депрессивных расстройств, связанных с перименопаузой. *ПМЖ.* 2008;(12):1720–1724. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rasstroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/.
50. Dikevich EA, Ovinnikova TE. Treatment of depressive disorders associated with perimenopause. *RMJ.* 2008;(12):1720–1724. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rasstroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/.

- https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rasstroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/.
48. Cicero AF, Minervino A. Combined action of SAME, Folate, and Vitamin B12 in the treatment of mood disorders: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(7):2443–2459. https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28479.
 49. Hayhoe RP, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Welch AA. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):376–384. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102723>.
 50. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181–189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>.
 51. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1389–1399. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3400-y>.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Махова Анна Александровна, д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Оценка эффективности и безопасности применения различных нестероидных противовоспалительных препаратов у женщин в постменопаузе с воспалительным фенотипом остеоартрита

И.А. Шафиева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

А.В. Шафиева², <https://orcid.org/0000-0002-0865-0687>, alyona.go123@gmail.com

Д.П. Курмаев², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Основой лечения болевого синдрома при остеоартрите (ОА) в настоящее время являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Для НПВП характерна индивидуальная реакция на препарат, а также достаточно высокая частота побочных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). До сих пор открытым остается вопрос о недостатках и преимуществах той или иной группы НПВП.

Цель. Оценить безопасность и эффективность мелоксикама в дозе 15 мг/сут по сравнению с нимесулидом и плацебо у женщин в постменопаузе с воспалительным фенотипом ОА.

Результаты и обсуждение. Частота всех нежелательных явлений была сопоставима среди группы пациентов, принимающих мелоксикам (40,0%), и была ниже, чем в группе нимесулида (48,0%), но выше, чем в группе плацебо. Уменьшение болевого синдрома наблюдалось уже на второй неделе лечения в группе пациентов, принимающих мелоксикам. В группе пациентов, принимающих мелоксикам, и в группе пациентов, принимающих нимесулид, через 3 нед. лечения наблюдалось значимое снижение показателей по шкале WOMAC: общего результата, болевого синдрома, скованности, функции. Мелоксикам и нимесулид продемонстрировали высокую эффективность через 3 нед. по сравнению с исходными параметрами шкалы ВАШ. В группе плацебо эффективность отсутствовала.

Выводы. Частота всех нежелательных явлений была ниже при приеме мелоксикама, чем при приеме нимесулида. Наши результаты подтверждают рассмотрение вопроса о назначении мелоксикама в дозе 15 мг один раз в день для лечения боли и скованности при ОА у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: гонартроз, коксартроз, мелоксикам, воспалительный фенотип остеоартроза, женщины в постменопаузе

Для цитирования: Шафиева ИА, Булгакова СВ, Шафиева АВ, Курмаев ДП. Оценка эффективности и безопасности применения различных нестероидных противовоспалительных препаратов у женщин в постменопаузе с воспалительным фенотипом остеоартрита. *Медицинский совет*. 2023;17(15):104–110. <https://doi.org/10.21518/ms2023-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy and safety of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in postmenopausal women with an inflammatory phenotype of osteoarthritis

Irina A. Shafieva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva², <https://orcid.org/0000-0002-0865-0687>, alyona.go123@gmail.com

Dmitriy P. Kurmayev², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

¹ Clinics of Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are currently the mainstay of the management for relieving pain syndrome in osteoarthritis (OA). NSAIDs are characterized by an individual reaction to medication, as well as a quite high frequency of gastrointestinal side effects. The issue of the disadvantages and advantages of a particular group of NSAIDs is still open.

Aim. To evaluate the safety and efficacy of Meloxicam at a dose of 15 mg/day as compared with Nimesulide and placebo in postmenopausal women with an inflammatory phenotype of OA.

Results and discussion. The frequency of all adverse events was comparable among the group of patients receiving meloxicam (40.0%), and lower than in the nimesulide group (48.0%), but higher than in the placebo group. A decrease in pain syndrome was observed as early as at 2 weeks of treatment in the group of patients receiving meloxicam. A significant decrease in WOMAC scores (overall result, pain syndrome, stiffness, function) was observed in the group of patients receiving meloxicam, and in the group of patients receiving nimesulide, after 3 weeks of treatment. meloxicam and nimesulide demonstrated high efficacy at 3 weeks compared with the initial VAS scores. The placebo group showed no efficacy.

Conclusion. The frequency of all adverse events was lower while taking meloxicam as compared to nimesulide. Our results substantiate the concept to prescribe meloxicam at a dose 15 mg once daily for the treatment of pain and stiffness in postmenopausal women with OA.

Keywords: gonarthrosis, coxarthrosis, meloxicam, inflammatory phenotype of osteoarthritis, postmenopausal women

For citation: Shafieva IA, Bulgakova SV, Shafieva AV, Kurmayev DP. Evaluation of the efficacy and safety of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in postmenopausal women with an inflammatory phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-281>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА), или первичный остеоартроз, – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околоуставных мышц [1–4]. ОА занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя более 60–70% от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы [5, 6]. Распространенность ОА в популяции нарастает с возрастом и составляет 50% у лиц старше 55 лет и более 80% у лиц старше 75 лет [7–9]. Инвалидизация больных с ОА чрезвычайно высока и достигает, по литературным данным, 66% [10, 11].

Воспалительный фенотип ОА сочетается с местным воспалением, фоном для которого является избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов [12, 13]. Распространенность этого фенотипа составляет около 30% [14]. Основой лечения болевого синдрома при ОА в настоящее время являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [15]. Для НПВП характерна индивидуальная реакция на препарат, а также достаточно высокая частота побочных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). До сих пор открытым остается вопрос о недостатках и преимуществах той или иной группы НПВП [16–19].

Мелоксикам представляет собой производное эноловой кислоты группы оксикамов, является одним из современных НПВП. Он был одобрен для использования более чем в 80 странах мира для лечения ОА, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилоартрита [20, 21]. Испытания *in vitro* и *in vivo* показали, что мелоксикам является ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ), который

в терапевтических концентрациях демонстрирует большее ингибирование ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Его фармакокинетический профиль свидетельствует о хорошей биодоступности при приеме один раз в день. Препарат легко всасывается и широко распределяется без накопления в тканях. Равновесные концентрации в плазме достигаются через 3–5 дней при приеме 7,5 и 15 мг/сут, период полувыведения из плазмы составляет 20 ч [22].

Целью нашего исследования является оценка безопасности и эффективности препарата мелоксикама в дозе 15 мг/сут по сравнению с нимесулидом и плацебо у женщин в постменопаузе с воспалительным фенотипом ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 76 женщин с подтвержденной менопаузой с воспалительным фенотипом ОА коленного или тазобедренного сустава в период обострения. Возраст пациенток составлял от 50 до 70 лет. Диагноз поставлен по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR).

Пациенты были разделены на три группы:

- 1-ю группу (n = 25) составили пациенты, получающие мелоксикам 15 мг/сут;
- 2-ю группу (n = 25) составили пациенты, получающие нимесулид 200 мг/сут;
- 3-ю группу контроля (n = 26) – пациенты, получающие плацебо.

Лечение длилось 3 нед. с регулярной оценкой безопасности и эффективности лечения. Безопасность определяли путем оценки нежелательных явлений, основных лабораторных показателей. Эффективность препарата оценивали при помощи шкалы WOMAC, общую оценку боли пациентом – по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

После сбора анамнеза и физического обследования у всех пациентов определяли общий анализ крови (ОАК),

скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора, была проведена оценка почечной и печеночной функции. Кроме того, была проведена рентгенография коленного сустава/тазобедренного сустава во фронтальной и боковой проекциях в положении стоя.

Критерии включения в исследование:

- 1) ОА коленного или тазобедренного сустава, подтвержденный рентгенологически и клиническими признаками и симптомами, а также болью при движении в течение не менее 3 мес.;
- 2) менопауза в анамнезе.

Критерии исключения:

- 1) предшествующая непереносимость любого НПВП, анальгетика или жаропонижающего средства;
- 2) наличие гиперчувствительности к аспирину или любого заболевания, которое, по мнению исследователя, может помешать оценке эффективности или безопасности;
- 3) хроническая почечная недостаточность при СКФ менее 30 мл/мин;
- 4) хроническая печеночная недостаточность;
- 5) заболевания, сопровождающиеся нарушением свертываемости крови, или текущая терапия антикоагулянтами;
- 6) недавнее (в течение 2 мес.) применение глюкокортикостероидов;
- 7) лечение внутрисуставными инъекциями гиалуроновой кислоты в предшествующие 3 мес.;
- 8) длительный прием следующих препаратов: блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, мизопростол, ингибиторов протонной помпы, которые нельзя было отменить до начала участия;
- 9) злоупотребление наркотиками и/или алкоголем в анамнезе;
- 10) пациенты с перфорацией, язвой или кровотечением из пептической язвы в анамнезе не исключались, если только это событие не произошло в течение 6 мес. до включения в исследование.

После начала лечения оценка эффективности и безопасности проводилась на 7, 10, 14, 21-е сут. или при досрочном прекращении лечения. Нимесулид был выбран в качестве активного препарата сравнения для оценки безопасности и эффективности. Была использована доза 100 мг два раза в день (200 мг/сут). Мелоксикам и плацебо давали однократно утром после еды, а нимесулид – утром и вечером после еды. Все пациенты дали информированное добровольное согласие.

Переносимость НПВП оценивалась путем регистрации частоты, продолжительности и интенсивности всех нежелательных явлений и отказа от лечения из-за нежелательных явлений. Для каждого нежелательного явления исследователь оценивал, было ли оно связано с лекарственным средством. Безопасность дополнительно оценивали по физикальному обследованию, клинико-лабораторным данным (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови: мочевиная кислота, фосфор, кальций, креатинин, мочевиная, АлАТ, АсАТ).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS 21.0 (IBM, USA).

Переменные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с отличающимся от нормального типом распределения большинства переменных они были представлены в виде медианы и квартилей Me (Q₁; Q₃). Переменные с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения M (SD). Сравнение частот признаков в группах проводилось с помощью критерия хи-квадрат. Межгрупповые поперечные сравнения количественных переменных проводились с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallace ANOVA). Сравнение переменных до начала лечения и через 3 нед. (продольные сравнения) внутри каждой из трех групп пациентов проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Статистически значимыми принимались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На исходном уровне (до начала лечения НПВП) не было различий между группами по клиническим параметрам, данным анамнеза, шкалам ВАШ и WOMAC (p_{1-2} ; p_{1-3} ; $p_{2-3} > 0,05$). Длительность ОА превышала 5 лет у 48,0% пациентов первой группы, 52,0% пациентов второй группы и 42,3% пациентов третьей группы. Остеоартроз коленного сустава встречался чаще, чем ОА тазобедренного сустава. ОА более чем в одном суставе встречался более чем в 72% случаев во всех группах (табл. 1).

Информация о побочных эффектах НПВП в каждой из трех групп пациентов в процессе лечения представлена в табл. 2. Мелоксикам продемонстрировал меньшую частоту нежелательных явлений (40,0%), чем в группе нимесулида (48,0%), но выше, чем в группе плацебо (23,1%), однако статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось (p_{1-2} ; p_{1-3} ; $p_{2-3} > 0,05$). Наиболее часто встречались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. В группе пациентов, получавших мелоксикам: диарея – 24%; тошнота – 24%; изжога – 16%; метеоризм – 16%. В группе пациентов, получавших нимесулид: диарея – 32%; тошнота – 32%; метеоризм – 28%; диспепсия – 24%. В группе плацебо: диарея – 15,4%; метеоризм – 15,4%; тошнота – 11,5%; диспепсия – 11,5%; изжога – 11,5%. Другие побочные эффекты, такие как головная боль, сыпь, также статистически не различались по частоте между группами мелоксикама, плацебо и нимесулида ($p > 0,05$).

Случаев перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвлений или кровотечений из пептической язвы ни в одной из групп лечения выявлено не было. Не было статистически значимых изменений средних лабораторных показателей ни в одной из групп активного лечения по сравнению с плацебо. Наблюдалось небольшое увеличение средних значений АлАТ и АсАТ при приеме нимесулида, чего не наблюдалось в группах лечения мелоксикамом или группе плацебо.

● **Таблица 1.** Исходные данные пациентов
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Параметры	1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, М (SD), лет	64,1 (3,4)	62,3 (4,0)	63,7 (4,1)	0,112	0,709	0,223
Средний возраст менопаузы, М (SD), лет	48,7 (3,0)	50,1 (2,9)	48,3 (3,2)	0,099	0,648	0,064
Гонартроз, абс. (%)	20/25 (80,0%)	21/25 (84,0%)	21/26 (80,8%)	0,716	0,943	0,767
Коксартроз, абс. (%)	5/25 (20,0%)	4/25 (16,0%)	5/26 (19,2%)	0,716	0,943	0,767
ОА более чем одного сустава, абс. (%)	20/25 (80,0%)	18/25 (72,0%)	20/26 (76,9%)	0,512	0,790	0,691
Длительность ОА более 5 лет, абс. (%)	12/25 (48,0%)	13/25 (52,0%)	11/26 (42,3%)	0,780	0,686	0,492
R-стадия гонартроза/коксартроза по Келлгрену – Лоренсу, абс. (%)	II ст. – 17/25 (68,0%) III ст. – 8/25 (32,0%)	II ст. – 15/25 (60,0%) III ст. – 10/25 (40,0%)	II ст. – 17/26 (65,4%) III ст. – 9/26 (34,6%)	0,560	0,845	0,693
Пациенты с перфорацией, язвой или кровотечением из пептической язвы в анамнезе, абс. (%)	1/25 (4,0%)	1/25 (4,0%)	1/26 (3,8%)	1,000	0,971	0,971
ВАШ, боль в покое, Ме (Q1; Q3), мм	43 (40; 47)	44 (39; 48)	43 (40; 46)	0,246	0,758	0,396
ВАШ, боль при движении, Ме (Q1; Q3), мм	74 (65; 80)	76 (68; 82)	74 (67; 81)	0,419	0,784	0,587
Шкала WOMAC, общий результат, Ме (Q1; Q3), балл	50 (45; 56)	50 (46; 58)	48 (40; 51)	0,452	0,082	0,096
Шкала WOMAC, боль, Ме (Q1; Q3), балл	10 (9; 12)	10 (8; 12)	11 (8; 12)	0,660	0,649	0,681
Шкала WOMAC, скованность, Ме (Q1; Q3), балл	4 (3,5; 4)	3,5 (3; 3,5)	4 (3,5; 4)	0,078	0,998	0,073
Шкала WOMAC, функция, Ме (Q1; Q3), балл	35 (31; 38)	37 (32; 41)	35 (31; 39)	0,062	0,893	0,071

● **Таблица 2.** Частота встречаемости побочных эффектов
 ● **Table 2.** Frequency of drug side effects

Побочные эффекты	1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Общее количество пациентов, у которых возникли любые нежелательные явления						
	10/25 (40,0%)	12/25 (48,0%)	6/26 (23,1%)	0,573	0,198	0,066
Со стороны ЖКТ						
Боль в эпигастрии	2/25 (8,0%)	4/25 (16,0%)	1/26 (3,8%)	0,389	0,527	0,147
Изжога	4/25 (16,0%)	4/25 (16,0%)	3/26 (11,5%)	1,000	0,644	0,644
Диарея	6/25 (24,0%)	8/25 (32,0%)	4/26 (15,4%)	0,533	0,444	0,167
Тошнота	6/25 (24,0%)	8/25 (32,0%)	3/26 (11,5%)	0,533	0,246	0,078
Рвота	0	0	0	1,000	1,000	1,000
Метеоризм	4/25 (16,0%)	7/25 (28,0%)	4/26 (15,4%)	0,311	0,954	0,279
Диспепсия	3/25 (12,0%)	6/25 (24,0%)	3/26 (11,5%)	0,274	0,956	0,246
ЖК-кровотечения	0	0	0	1,000	1,000	1,000
Другие жалобы со стороны ЖКТ	2/25 (8,0%)	5/25 (20,0%)	2/26 (7,7%)	0,226	0,969	0,207
Другие побочные эффекты						
Головная боль	4/25 (16,0%)	5/25 (20,0%)	4/26 (15,4%)	0,716	0,954	0,670
Сыпь	0	1/25 (4,0%)	1/26 (3,8%)	0,317	0,330	0,971
Изменения со стороны лабораторных анализов						
Повышение АлАт и/или АсАТ	0	2/25 (8,0%)	0	0,153	1,000	0,145
Другие изменения б/х крови или ОАК	0	0	0	1,000	1,000	1,000

● **Таблица 3.** Частота отмены препарата в связи с возникновением побочных эффектов

● **Table 3.** Frequency of discontinuation of a drug due to side effects

Побочные эффекты	1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Со стороны ЖКТ	1 (4,0%)	2 (8,0%)	1 (3,8%)	0,555	0,971	0,527
Другие побочные эффекты	1 (4,0%)	2 (8,0%)	1 (3,8%)	0,555	0,971	0,527

● **Таблица 4.** Частота отмены препарата в связи с неэффективностью

● **Table 4.** Frequency of discontinuation of a drug due to inefficacy

1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
3 (12,0%)	4 (16,0%)	12 (46,2%)	0,687	0,008	0,021

● **Таблица 5.** Оценка эффективности лечения по шкале WOMAC

● **Table 5.** Evaluation of the efficacy of treatment according to the WOMAC

Шкала WOMAC	1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)
Общий результат			
Исходно, Ме (Q1; Q3), балл	50 (45; 56)	50 (46; 58)	48 (40; 51)
3 нед., Ме (Q1; Q3), балл	37 (34; 41)	39 (36; 40)	47 (42; 50)
p	<0,001	0,002	0,328
Боль			
Исходно, Ме (Q1; Q3), балл	10 (9; 12)	10 (8; 12)	11 (8; 12)
3 нед., Ме (Q1; Q3), балл	6 (5; 7)	6 (5; 8)	10 (9; 12)
p	0,028	0,043	0,377
Скованность			
Исходно, Ме (Q1; Q3), балл	4 (3,5; 4)	3,5 (3; 3,5)	4 (3,5; 4)
3 нед., Ме (Q1; Q3), балл	3 (2; 3,5)	3 (2,5; 3,5)	4 (3,5; 4)
p	0,003	0,015	0,597
Функция			
Исходно, Ме (Q1; Q3), балл	35 (31; 38)	37 (32; 41)	35 (31; 39)
3 нед., Ме (Q1; Q3), балл	22 (19; 27)	23 (21; 25)	34 (30; 40)
p	0,001	<0,001	0,694

Согласно *табл. 3*, отказ от лечения НПВП из-за нежелательных явлений в течение 3 нед. был вдвое чаще в группе пациентов на фоне лечения нимесулидом по сравнению с группой пациентов, получавших мелоксикам, без статистически значимых различий с группой плацебо ($p > 0,05$).

● **Таблица 6.** Оценка эффективности лечения по шкале ВАШ

● **Table 6.** Evaluation of the efficacy of treatment according to the VAS

Шкала ВАШ	1-я группа Мелоксикам 15 мг/сут (n = 25)	2-я группа Нимесулид 200 мг/сут (n = 25)	3-я группа Плацебо (n = 26)
Боль в покое			
Исходно, Ме (Q1; Q3), мм	43 (40; 47)	44 (39; 48)	43 (40; 46)
3 нед., Ме (Q1; Q3), мм	35 (31; 36)	37 (32; 40)	43 (40; 45)
p	0,003	0,005	0,829
Боль при движении			
Исходно, Ме (Q1; Q3), мм	74 (65; 80)	76 (68; 82)	74 (67; 81)
3 нед., Ме (Q1; Q3), мм	67 (61; 70)	68 (64; 71)	73 (68; 80)
p	0,013	0,011	0,619

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Сравнительный анализ частоты отмены НПВП в связи с неэффективностью лечения представлен в *табл. 4*. Отмена препарата из-за недостаточной эффективности чаще встречалась в группе плацебо (46,2%). В группе пациентов, принимающих мелоксикам, отмена препарата из-за неэффективности была статистически ниже и составляла 12,0% ($p_{1-3} = 0,008$), а также была сопоставима с группой лиц, принимающих нимесулид (16,0%) ($p_{2-3} = 0,021$).

Уменьшение болевого синдрома наблюдалось уже на 2-й нед. лечения в группах, принимающих мелоксикам и нимесулид. Динамика изменений интенсивности боли, скованности, функционального состояния коленного/тазобедренного сустава у всех групп пациентов представлена в *табл. 5*. В группе пациентов, принимающих мелоксикам, и в группе принимающих нимесулид через 3 нед. лечения наблюдается значимое снижение показателей по шкале WOMAC: общего результата, болевого синдрома, скованности ($p < 0,05$). Анализ полученных данных не выявил значимых различий исходно и через 3 нед. по шкале WOMAC в группе плацебо. Было обнаружено статистически значимое снижение общего результата и результатов по всем субшкалам у пациентов, принимающих мелоксикам, а также пациентов, принимающих нимесулид, в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

БОЛЬ ПРИ ДВИЖЕНИИ И В ПОКОЕ

Сравнение эффективности в группах НПВП и плацебо по шкале ВАШ представлено в *табл. 6*. Мелоксикам и нимесулид продемонстрировали высокую эффективность через 3 нед. по сравнению с исходными параметрами шкалы ВАШ. В группе плацебо эффективность отсутствовала ($p > 0,05$).

Остеоартрит (ОА) входит в пятерку наиболее инвалидизирующих состояний, поражающих более одной трети лиц старше 65 лет, чаще поражая суставы кистей, стоп, позвоночник, коленные и тазобедренные суставы. Около

100 млн человек во всем мире страдают ОА. Необходимо учитывать гендерную диспропорцию в возрастной группе 60 лет и старше и более высокую частоту развития данного заболевания у женщин [23–25].

Современное консервативное лечение остеоартрита направлено на облегчение симптомов, минимизацию функциональных нарушений и сохранение качества жизни. Этиотропная фармакотерапия ОА до настоящего времени не разработана, поэтому медикаментозное лечение имеет симптоматическую направленность. Подбор адекватной терапии затрудняется тем, что пациенты часто пожилого возраста отягощены сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 более безопасны в отношении возможного поражения желудочно-кишечного тракта. Пероральные формы НПВП широко назначаются при ОА, однако в связи с риском развития побочных эффектов их применение должно быть в виде краткосрочных курсов, а не для длительного непрерывного лечения [26–30].

Наше исследование показало, что мелоксикам в дозировке 15 мг/сут и нимесулид были статистически значимо более эффективны, чем плацебо. Так, нами было обнаружено статистически значимое снижение общего

результата шкалы WOMAC и результатов по всем субшкалам у пациентов, принимающих мелоксикам, а также пациентов, принимающих нимесулид, в сравнении с группой контроля. Отмечено статистически значимое снижение боли в покое и при движении по данным шкалы ВАШ в группах мелоксикама и нимесулида. Более того, частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в группах, получавших мелоксикам, была сходной с таковой для плацебо и ниже, чем для нимесулида. Эффективность лечения мелоксикамом была очевидна уже через 2 нед. лечения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мелоксикам – безопасный и эффективный препарат для симптоматического лечения ОА. Наши данные свидетельствуют о том, что стоит рассмотреть назначение мелоксикама в дозировке 15 мг для уменьшения болевого синдрома и скованности при ОА у женщин в постменопаузе.



Поступила / Received 01.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2023

Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

- Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, Massazza G, Menè P, Savarino V, Fornasari D. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021;10(2):783–808. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00260-1>.
- Ariani A, Manara M, Fioravanti A, Iannone F, Salaffi F, Ughi N. et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo.* 2019;71(Suppl. 1):5–21. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1188>.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl.):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010>.
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghiri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
- Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl. 3):S1. <https://doi.org/10.1186/ar4173>.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al.; MEDAL Steering Committee (2006). Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368(9549):1771–1781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69666-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69666-9).
- Yeap SS, Tanavalee A, Perez EC, Tan MP, Reyes BHM, Lee JK et al. 2019 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis: the Southeast Asian viewpoint. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(5):1149–1156. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01834-x>.
- Kan HS, Chan PK, Chiu KY, Yan CH, Yeung SS, Ng YL et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J.* 2019;25(2):127–133. <https://doi.org/10.12809/hkmj187600>.
- Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2017;21:16–183. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-183>.
- Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, Mont MA. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2018;22(1):17–084. <https://doi.org/10.7812/TPP/17-084>.
- Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;44:38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>.
- Wang T, He C. TNF-α and IL-6: The Link between Immune and Bone System. *Curr Drug Targets.* 2020;21(3):213–227. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190821161259>.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568–578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
- Roth SH, Anderson S. The NSAID dilemma: managing osteoarthritis in high-risk patients. *Phys Sportsmed.* 2011;39(3):62–74. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.09.1922>.
- Drugs for osteoarthritis. *Med Lett Drugs Ther.* 2020;62(1596):57–62. Corrected and republished in: *JAMA.* 2021;325(6):581–582. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8395>.
- Piszczatoski CR, Smith SM. Pharmacological considerations when treating hypertensive patients for osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(15):1673–1676. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2133601>.
- Overton C, Nelson AE, Neogi T. Osteoarthritis Treatment Guidelines from Six Professional Societies: Similarities and Differences. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022;48(3):637–657. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.03.009>.
- Khalil NY, Aldosari KF. Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2020;45:159–197. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.006>.
- Blair HA. Bupivacaine/Meloxicam Prolonged Release: A Review in Postoperative Pain. *Drugs.* 2021;81(10):1203–1211. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01551-9>.
- Шавловская ОА, Бокова ИА, Шавловский НИ. Клинические эффекты мелоксикама. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):36–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201136>.
- Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. Meloxicam clinical effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201136>.
- Дадашева МН, Горенков РВ, Золотовская ИА, Дадашева КН. Оценка клинической эффективности и переносимости комплексной терапии пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):47–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009147>.
- Dadasheva MN, Gorenkov RV, Zolotovskaya IA, Dadasheva KN. The assessment of the clinical efficacy and tolerability of complex treatment of patients with acute low-back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009147>.

23. Mahajan A, Patni R. Menopause and Osteoarthritis: Any Association? *J Midlife Health*. 2018;9(4):171–172. https://doi.org/10.4103/jmhJMH_157_18.
24. Mei Y, Williams JS, Webb EK, Shea AK, MacDonald MJ, Al-Khazraji BK. Roles of Hormone Replacement Therapy and Menopause on Osteoarthritis and Cardiovascular Disease Outcomes: A Narrative Review. *Front Rehabil Sci*. 2022;3:825147. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.825147>.
25. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(1):15–17. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-00512-x>.
26. Khadilkar SS. Musculoskeletal Disorders and Menopause. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(2):99–103. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01213-7>.
27. García-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):1031–1043. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1516143>.
28. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
29. Scheiman JM. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):5–10. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000432>.
30. Dona I, Salas M, Perkins JR, Barrionuevo E, Gaeta F, Cornejo-García JA et al. Hypersensitivity Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6784–6802. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160928142814>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Шафиева, С.В. Булгакова

Написание текста – И.А. Шафиева, Д.П. Курмаев

Обзор литературы – И.А. Шафиева, А.В. Шафиева

Перевод на английский язык – А.В. Шафиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina A. Shafieva, Svetlana V. Bulgakova

Text development – Irina A. Shafieva, Dmitriy P. Kurmayev

Literature review – Irina A. Shafieva, Alena V. Shafieva

Translation into English – Alena V. Shafieva

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и ревматологии, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Шафиева Алена Витальевна, ординатор 2-го года кафедры факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alyona.go123@gmail.com

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Grade, Head of Department of Endocrinology and Rheumatology, Clinics of Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Expert in Geriatrics, Ministry of Health of Samara Region; 73 Leninskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva, second-year resident physician, Intermediate Level Therapy Department, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; alyona.go123@gmail.com

Dmitriy P. Kurmayev, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru

Современные тенденции в профилактике и лечении генитоуринарного менопаузального синдрома

И.А. Аполихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Л.А. Тарнаева¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Генитоуринарный менопаузальный синдром остается широко распространенной проблемой, значительно влияющей на качество жизни в постменопаузе. Причиной данного состояния является гипозестрогения, связанная с менопаузой, и последующее изменение микрофлоры влагалища за счет элиминации лактобацилл. Нарушение микрофлоры вульвы и влагалища представляет риски для проникновения патогенных микроорганизмов, а дефицит половых гормонов ассоциируется с атрофией эпителия мочеполювого тракта. Был проведен анализ опубликованных клинических исследований с применением комбинации *L. acidophilus* и ультранизкой дозой 0,03 мг эстриола (препарат Гинофлор® Э) у женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией, а также у женщин, перенесших рак молочной железы и принимающих ингибиторы ароматазы. Лечение комбинацией *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола (Гинофлор® Э) может быть оценено как безопасное без какого-либо соответствующего риска влияния на эндометрий или других системных эффектов. Локальная эстрогенная терапия у женщин в постменопаузе восстанавливает состояние эпителия влагалища, а достаточное количество лактобацилл необходимо для профилактики мочеполювых инфекций. Локальное применение эстриола предпочтительнее, так как вызывает местный пролиферативный ответ, не оказывает стимулирующего влияния на эндометрий. Локальный эстриол в ультранизких дозах (0,03 мг) демонстрирует эффективность, эквивалентную эффективности препарата в дозе 0,5 мг. Также данный метод терапии может быть рассмотрен для гормоночувствительных женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы, однако на сегодняшний день недостаточно клинически подтвержденных исследований, доказывающих абсолютную безопасность этого метода лечения. Эффект от данной терапии достигается благодаря синергическому действию эстриола и лактобацилл.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, эстриол, *Lactobacillus acidophilus*, Гинофлор® Э

Для цитирования: Аполихина ИА, Тарнаева ЛА. Современные тенденции в профилактике и лечении генитоуринарного менопаузального синдрома. *Медицинский совет*. 2023;17(15):111–116. <https://doi.org/10.21518/ms2023-294>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in the prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome

Inna A. Apolikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Liana A. Tarnaeva¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Genitourinary menopausal syndrome is still a widespread problem that significantly affects the quality of life in postmenopause. The cause of this state is hypoestrogenism that is associated with menopause and the following change in the vaginal microflora due to the elimination of lactobacilli. The disturbance of the vulval and vaginal microflora provides risks for the invasion of pathogenic microorganisms, and the deficiency of sex hormones is associated with atrophy of the epithelium of the urogenital tract. An analysis of published clinical studies using a combination of *L. acidophilus* and 0.03 mg estriol (Gynoflor® E) in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy, breast cancer survivors, in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors was performed. Treatment with a combination of *L. acidophilus* and 0.03 mg of estriol (Gynoflor® E) can be evaluated as safe without risk of endometrial effects or other systemic effects. Local estrogen therapy in postmenopausal women can restore the vaginal epithelium, and a useful lactobacillus flora is needed to prevent urogenital infections. Local application of estriol is preferable, as it causes a local proliferative response and has no stimulating effect on the endometrium. This method of therapy may also be considered for hormone-sensitive women with breast cancer on aromatase inhibitors. However, today, there are not enough clinically validated studies proving the absolute safety of this treatment method among breast cancer women. The effect of this therapy is achieved due to the synergistic action of estriol and lactobacilli.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary menopausal syndrome, estriol, *Lactobacillus acidophilus*, Gynoflor® E

For citation: Apolikhina IA, Tarnaeva LA. Current trends in the prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-294>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), влияющего на качество жизни женщин в постменопаузе, становится все более актуальной. По данным Международного общества по менопаузе, около 40% женщин в постменопаузе сталкиваются с ГУМС [1]. Проявления синдрома прежде всего связаны с атрофией слизистых оболочек мочеполювого тракта, возникающей на фоне дефицита половых гормонов и нарушений микробиоценоза.

Атрофия мочеполювого тракта характеризуется изменениями урогенитального тракта вследствие заметного снижения выработки эстрогенов яичниками [2]. Уровень эстрогенов в сыворотке крови обычно колеблется от 40 до 400 пг/мл у женщин в пременопаузе, снижаясь до менее чем 20 пг/мл в постменопаузальный период [3]. Снижение уровня эстрогенов отражается на физиологических изменениях во влагалище, что приводит к регрессу барьерных и увлажняющих функций эпителия, снижению содержания гликогена во влагалище [1]. Гликоген является питательной средой для лактобацилл, его снижение ведет к элиминации лактобацилл, повышению уровня pH. Данное состояние на фоне гипоестрогении часто приводит к повышению риска проникновения патогенных микроорганизмов, атрофическому вульвовагиниту, возникновению рецидивирующих мочеполювых инфекций. Таким образом, уровень эстрогенов влияет на созревание эпителия и вследствие элиминации гликогена – на лактобациллярную флору влагалища.

Диагноз ГУМС обычно ставится на основании четких клинических симптомов, но лабораторные исследования могут подтвердить его. Низкая степень зрелости влагалищного эпителия, атрофический характер мазков с воспалением или без него, pH влагалища более 5,0, снижение титра лактобацилл подтверждают диагноз. Имеется обратная корреляция между уровнем эстрогенов и значением pH влагалища: увеличение уровня эстрогенов соответствует более низкому pH, при pH 4,5 определяется пременопаузальный уровень эстрогенов в плазме, а при pH 5,0–6,5 – выраженная гипоестрогения [4]. Наиболее распространенные симптомы ГУМС включают сухость, диспареунию, жжение во влагалище, неприятные ощущения, боль, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, рецидивирующие мочеполювые инфекции. Эти симптомы сопровождаются цитологическими изменениями, которые в мазке из влагалища проявляются как переход от поверхностных к парабазальным и базальным клеткам. Атрофия вульвы и влагалища может особенно беспокоить женщин, которые хотят оставаться сексуально активными, но испытывают боль во время полового акта из-за

сухости и атрофических изменений [5], что влияет на качество половой жизни.

В данной статье представлен обзор имеющихся научных публикаций по использованию комбинации ультранизкой дозы эстриола (0,03 мг) и *Lactobacillus acidophilus* в терапии ГУМС и предоставление современных доказательств для практикующих врачей – акушеров-гинекологов.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ЭСТРИОЛА 0,03 МГ И LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Зрелый эпителий влагалища является необходимым условием для создания и поддержания физиологической лактобациллярной микрофлоры. Опубликованные клинические исследования с комбинацией *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола (Е3) продемонстрировали ее эффективность в улучшении состояния эпителия вульвы и влагалища и восстановлении лактобактериальной микрофлоры (рис. 1) [6].

Выбор подходящего препарата для лечения симптомов ГУМС особенно актуален. При атрофических вульвовагинитах в постменопаузе можно рассмотреть применение вагинальных таблеток Гинофлор® Э (комбинация *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола). Препарат содержит лиофилизированные жизнеспособные бактерии *L. acidophilus* KS400 (100 млн КОЕ на таблетку) и ультранизкую дозу эстриола (0,03 мг). Благодаря высокому сродству молекул эстрогена с эстрогеновыми рецепторами для получения достаточного эффекта требуется лишь ультранизкая доза гормона [7]. Эстриол – конечный метаболит синтеза эстрогенов (рис. 2) [6] – в ультранизких дозах (0,03 мг) имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности: он демонстрирует эффективность, аналогичную эффективности эстриола в обычной дозе (0,5 мг) [8], не повышает системный уровень эстрадиола (Е2) и эстрогена (Е1) [1], не оказывает соответствующего влияния на системный уровень половых гормонов [9], не вызывает пролиферацию эндометрия [10, 11] после 6 мес. применения, соответственно, нет необходимости использовать прогестаген. Краткая классификация доз эстриола представлена в таблице [12]. Другим показанием к применению препарата Гинофлор® Э является восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Препарат может назначаться в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией.

Гипоестрогения тормозит созревание мочеполювого эпителия, что в дальнейшем приводит к изменениям экосистемы влагалища. Нарушенная экосистема влагалища характеризуется сниженной или отсутствующей флорой *Lactobacillus* и поврежденным эпителием [13].

● **Таблица.** Классификация доз эстриола [12]

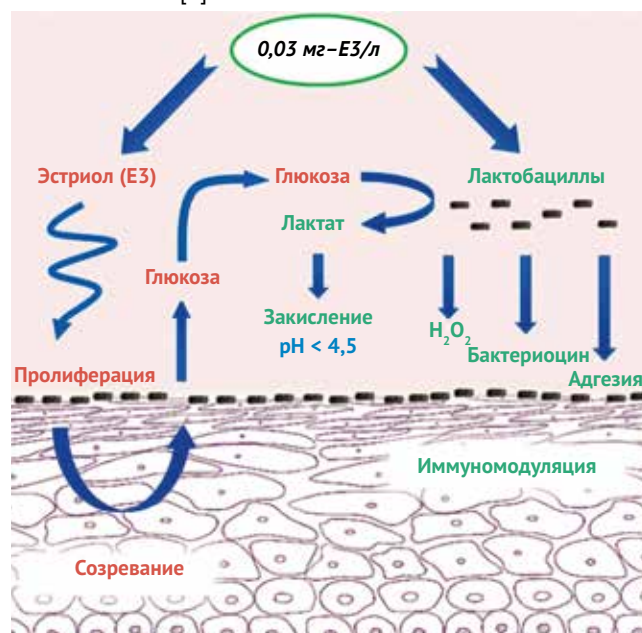
● **Table.** Classification of estriol doses [12]

Доза	Препарат	Состав
Ультранизкая 0,03 мг	Гинофлор® Э	Эстриол 0,03 мг + лиофилизат <i>L. acidophilus</i>
Низкая 0,2 мг	Триожиналь	Эстриол 0,2 мг + прогестерон 2 мг + лиофилизированная культура лактобактерий <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i>
Стандартная 0,5 мг	Овестин	Эстриол 0,5 мг
Высокая 1–5 мг*	–	–

* Не зарегистрирован в Российской Федерации. Используется при лечении пролапса тазовых органов и недержания мочи.

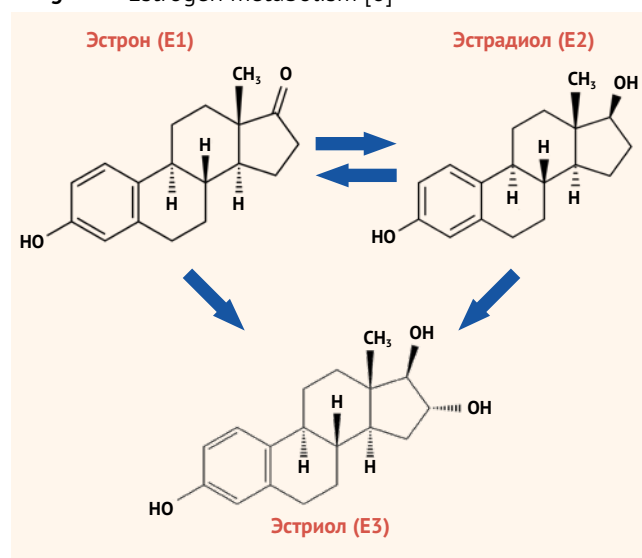
● **Рисунок 1.** Механизм действия 0,03 мг эстриола в комбинации с *L. acidophilus* [6]

● **Figure 1.** Mechanism of action of 0.03 mg estriol/*L. acidophilus* combination [6]



● **Рисунок 2.** Метаболизм эстрогенов [6]

● **Figure 2.** Estrogen metabolism [6]



Для восстановления и поддержания здоровой микрофлоры влагалища, зрелого эпителия необходим достаточный уровень эстрогенов и колонизация лактобациллами.

Lactobacillus acidophilus KS400

Женщины в постменопаузе со сниженным уровнем эстрогена имеют совершенно иную флору во влагалище в сравнении с пременопаузальным периодом (рис. 3) [14]. Количество лактобацилл значительно снижено, а у женщин с ГУМС наблюдаются повышенные риски роста патогенных микроорганизмов. Эстрогенная терапия ГУМС у женщин в постменопаузе восстанавливает состояние эпителия влагалища, а достаточное количество лактобацилл необходимо для профилактики вагинальных инфекций. Приверженность лактобацилл эпителиальным клеткам влагалища *in vitro* более выражена при высокой концентрации эстрогенов. Следовательно, прием эстрогенов способствует восстановлению колонизации влагалища лактобациллами у женщин в постменопаузе [15].

L. acidophilus является одним из доминирующих видов лактобацилл, выделенных из влагалища здоровых женщин, и способствует поддержанию уровня pH ниже 4,5. Кислая среда является неблагоприятной для роста патогенных микроорганизмов и оптимальна для лактобацилл. *L. acidophilus* обладает способностью к образованию перекиси водорода, что также подавляет рост патогенных микроорганизмов и было доказано в различных экспериментах *in vitro* [16–20].

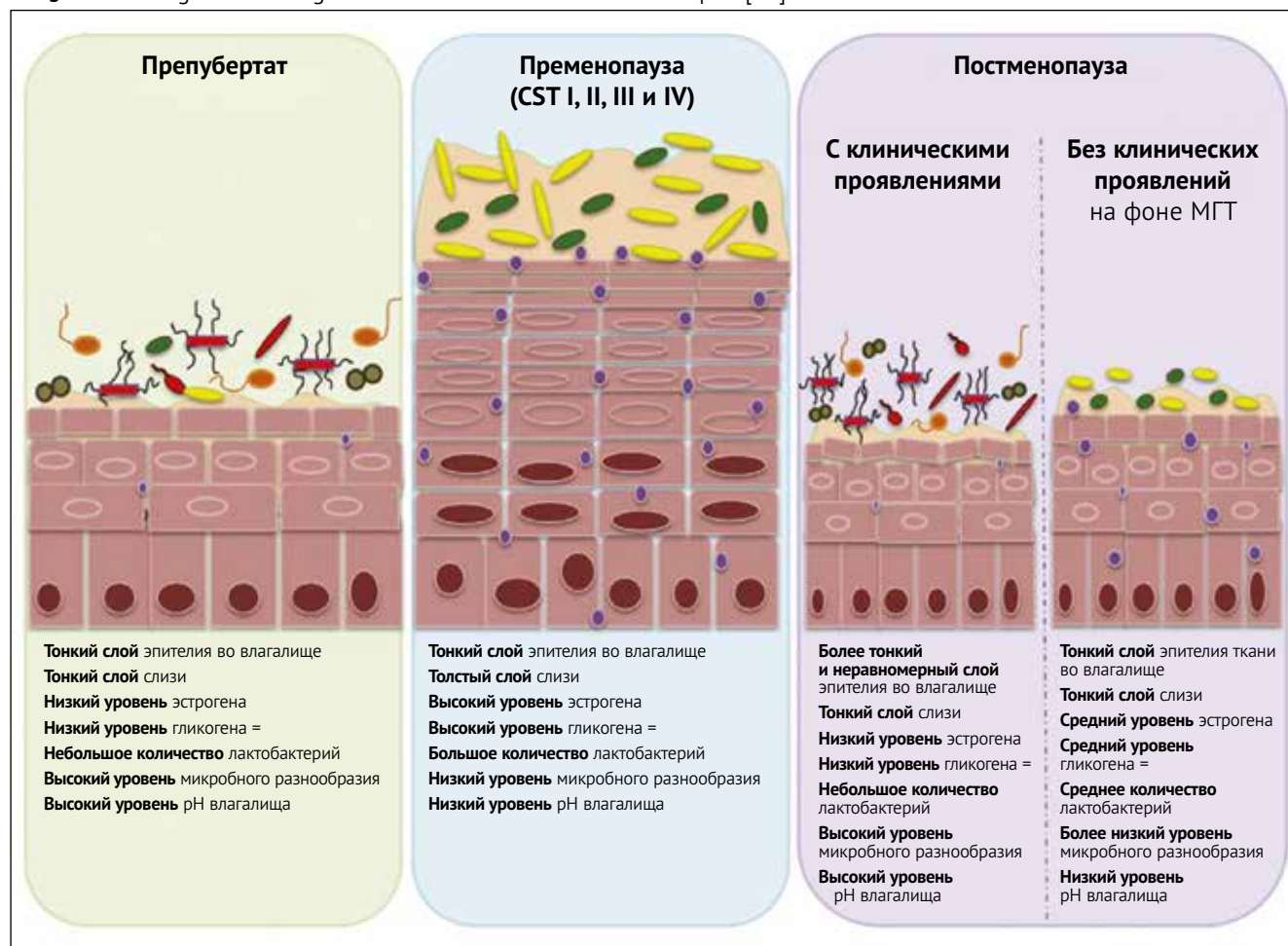
Исследования *in vitro* с *L. acidophilus* KS400 показали, что этот штамм способствует образованию молочной кислоты [21], что приводит к нормализации уровня pH, способен подавлять рост патогенных микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* [8].

Лактобациллы *L. acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus plantarum* вырабатывают бактериоцины, которые подавляют широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также рост грибов. Исследование С. Gaspar et al. [22] показало, что *L. acidophilus* KS400 (штамм от препарата Гинофлор® Э) производит бактериоцин с антимикробной активностью против *G. vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

КОМБИНАЦИЯ ЭСТРИОЛА И ЛАКТОБАКТЕРИЙ

Первые доказательства эффективности комбинации *L. acidophilus* и 0,03 мг ЕЗ в лечении атрофического вульвовагинита были получены в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании В. Kappe и J. Jenny [8]. Авторы использовали вагинальную комбинацию *L. acidophilus* и 0,03 мг ЕЗ в исследовании, включавшем 14 постменопаузальных женщин с вульвовагинальной атрофией. Женщины получали дважды в день вагинальную терапию с *L. acidophilus* в течение 6 дней, дополненную дозой 0,03 или 0,5 мг ЕЗ. Оба метода лечения привели к значительному улучшению пролиферации и созревания вагинального эпителия, но без существенных различий между обеими группами.

- **Рисунок 3.** Изменения микрофлоры влагалища в течение жизни [14]
- **Figure 3.** Changes in the vaginal microflora over a woman's lifespan [14]



CST – тип микробного сообщества; МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

A. Feiks и W. Grünberger [23] провели рандомизированное слепое контролируемое исследование с включением 48 постменопаузальных женщин (49–83 года) с клиническими проявлениями вульвовагинальной атрофии. Пациенткам была назначена ежедневная вагинальная терапия в течение 12 дней либо *L. acidophilus* и 0,03 мг ЕЗ, либо стандартной дозой 0,5 мг ЕЗ. Степень пролиферации значительно улучшилась в обеих группах лечения: с 1,44 до 2,19 ($p < 0,0001$) и с 1,35 до 2,62 ($p < 0,0001$) в первой и второй группе лечения соответственно. Несмотря на 16-кратное уменьшение дозы, эффективность между группами не различалась ($p = 0,094$), т. е. результаты были эквивалентными.

Сочетание эстриола с лактобациллами имеет синергический эффект. Клиническое исследование, проведенное G. Sarobianco et al. [24], показало, что комбинация *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола была значительно эффективнее в снижении урогенитальной атрофии, частоты инфекций мочевыводящих путей и стрессового недержания мочи по сравнению с монопрепаратом, содержащим 1 мг эстриола. У пациенток обеих групп была также программа по реабилитации мышц тазового дна. Авторы рекомендовали эту комбинированную терапию в качестве первой линии лечения ГУМС.

В своем обзоре C. Unlü и G. Donders [25] провели анализ 16 опубликованных клинических исследований применения жизнеспособных *L. acidophilus* KS400 и ультранизкой дозы эстриола (0,03 мг) в форме вагинальных таблеток (Гинофлор® Э). Результаты показали, что комбинация улучшает состояние вагинального эпителия и восстанавливает лактобациллярную микрофлору с хорошим профилем безопасности. Комбинация может использоваться у женщин в пре- и постменопаузе для восстановления влагалищной флоры после этиотропной терапии, лечения симптомной вульвовагинальной атрофии и при нарушениях вагинальной флоры [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании U. Jaisamrarn et al. [26] продемонстрировали краткосрочную и долгосрочную эффективность препарата Гинофлор® Э у женщин в менопаузе с симптомами атрофического вагинита: 87 женщин с симптомами вагинальной атрофии и индексом созревания влагалищного эпителия (VMI – Vaginal Maturation Index) менее 40% принимали одну вагинальную таблетку ежедневно в течение 12 дней, затем проводилась поддерживающая терапия по одной таблетке 2 раза в неделю в течение 12 нед. Результаты контролируемой фазы по изменению состояния влагалища продемонстрировали превосходство комбинации

0,03 мг эстриола и лактобацилл над плацебо ($p < 0,001$). В исследуемой группе положительное изменение VMI составило 35,2% по сравнению с 9,9% в группе плацебо. В открытой фазе после начальной терапии VMI увеличился до 55,4%, а во время поддерживающей терапии он оставался на сопоставимом уровне (49,4–52,8%). За созреванием эпителия последовало улучшение клинических симптомов и нормализация экосистемы влагалища.

ГИНОФЛОР® Э В ТЕРАПИИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку все эстрогены противопоказаны женщинам с раком молочной железы (РМЖ), необходимо задуматься о безопасности любой возможной схемы лечения вульвовагинальной атрофии. В фармакокинетическом исследовании R.R. Kaiser et al. [27] продемонстрировали, что базальные концентрации неконъюгированного эстриола (Е3) в плазме крови в течение 12-дневного курса лечения комбинацией 0,03 мг Е3 и лактобацилл оставались на одном уровне, что указывает на отсутствие накопления Е3 и, следовательно, маловероятность системных эффектов. В отличие от стандартной дозы 0,5 мг Е3, комбинация 0,03 мг Е3 и лактобацилл не вызывает ни значительной абсорбции, ни соответствующего повышения системного уровня Е3. Таким образом, он действует преимущественно во влагалище с незначительным системным действием.

В масштабном фармакокинетическом исследовании G. Donders et al. [28] оценили циркулирующие системные эстрогены у пациенток с РМЖ: 16 женщин, принимающих нестероидные ингибиторы ароматазы и страдающие выраженной атрофией вульвы и влагалища, ежедневно принимали 1 вагинальную таблетку Гинофлора® Э в течение 28 дней, а затем проводили поддерживающую терапию по 3 таблетки еженедельно в течение 8 нед. В результате применение Гинофлора® Э приводило лишь к небольшому временному увеличению сывороточного Е3, но на сывороточные уровни Е1, Е2, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны, не влияло. Более того, пролиферация эпителия влагалища во время ежедневной терапии 0,03 мг Е3 и лактобациллами у женщин с РМЖ с атрофией влагалища еще больше снижает абсорбцию Е3. После первоначальной терапии в течение 12 дней уровень Е3 в сыворотке крови у большинства женщин на поддерживающей терапии не повышался. Был сделан вывод, что локальная вагинальная терапия ультранизкой дозой 0,03 мг эстриола и лактобацилл (Гинофлор® Э) у постменопаузальных пациенток с РМЖ, принимающих ингибиторы ароматазы и страдающих вульвовагинальной атрофией, улучшает качество жизни и сексуальную активность и может быть рассмотрено в качестве метода лечения. Однако для оценки безопасности данной терапии среди больных РМЖ необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

S. Buchholz et al. [10] провели оценку сексуальной сферы качества жизни больных РМЖ, принимающих

ингибиторы ароматазы и страдающих симптомной вульвовагинальной атрофией и диспареунией, во время лечения комбинацией эстриола 0,03 мг и лактобацилл (Гинофлор® Э) на базе исследования G. Donders et al. [28]. Симптомы атрофии оценивались по 10-балльной оценочной шкале (0 – совсем нет, 10 – худшее из мыслимых ощущений). Сексуальные параметры качества жизни и приверженность к медикаментозному лечению регистрировались в дневнике пациента и опроснике Female Somatic Sexual Experience Instrument (FSSEI). FSSEI продемонстрировал незначительную тенденцию к улучшению параметров, связанных с сексуальностью. Сухость влагалища постоянно улучшалась со среднего балла 8 при поступлении до 4 в конце начальной терапии и до 2 баллов в конце поддерживающей терапии. По окончании курса лечения Гинофлором® Э 10 женщин (63%) сообщили о сексуальной активности (желание, возбуждение, оргазм и удовлетворение), из них 7 (44%) – о половом акте.

В своем обзоре M. Moegele et al. [29] изучили данные об использовании гормоносодержащих препаратов для местного применения пациентами с РМЖ и рассмотрели возможные альтернативы. Авторы считают, что применение системной и местной гормональной терапии у больных РМЖ противопоказано. Однако на основании результатов исследований с использованием ультранизких доз эстриола (Гинофлор® Э) авторы делают выводы, что данная терапия безопасна. При использовании локальной гормоносодержащей терапии в первые несколько недель следует по возможности использовать ультранизкие дозы препарата (эстриол 0,03 мг).

На основании имеющихся клинических исследований можно сделать вывод, что для оценки безопасности локальной гормональной терапии у женщин с РМЖ необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень эстрогенов, так же как и экосистема влагалища, значительно меняется с возрастом. Поддержание здоровой микрофлоры, нормального уровня эстрогенов является залогом здорового эпителия влагалища.

Вагинальные эстрогены более эффективны в облегчении симптомов ГУМС, чем пероральные препараты, поскольку требуются более низкие дозы, а высокий местный уровень эстрогенов вызывает прямой вагинальный ответ. Локальное применение эстриола вызывает более выраженный пролиферативный ответ, чем после перорального приема и является предпочтительным в терапии вульвовагинальной атрофии, когда локальный эстриол в ультранизких дозах (0,03 мг) демонстрирует эффективность, эквивалентную эффективности препарата в дозе 0,5 мг.

В связи с элиминацией лактобацилл при ГУМС необходима профилактика риска мочеполовых инфекций. *L. acidophilus* обладает свойствами для восстановления и сохранения здоровой микрофлоры влагалища. Приверженность лактобацилл к эпителиальным клеткам влагалища сильнее при высокой концентрации

эстрогенов, следовательно, прием эстрогенов способствует восстановлению колонизации влагалища у женщин в постменопаузе.

Уникальное сочетание *L. acidophilus* KS400 и низкая доза 0,03 мг эстриола обладают синергическим действием в улучшении состояния эпителия влагалища

и восстановлении лактобациллярной микрофлоры, что положительно влияет на качество жизни и сексуальную активность женщин с ГУМС.



Поступила / Received 07.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2023

Принята в печать / Accepted 28.08.2023

Список литературы / References

1. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87–94. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>.
3. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 2010;17(1):194–203. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a95581>.
4. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(6):1270–1275. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70345-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70345-4).
5. Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S, Ortmann O. Effect of ultra-low-dose estradiol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2023–2028. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1>.
6. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estradiol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140–147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>.
7. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ*. 2007;31(1):26–33. <https://doi.org/10.1152/advan.00086.2006>.
8. Kanne B, Jenny J. Lokale Anwendung von schwachdosiertem Ostriol und lebensfähigen Döderlein-Keimen in der Postmenopause. *Gynakol Rundsch*. 1991;31(1):7–13. <https://doi.org/10.1159/000271609>.
9. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):347–354. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004>.
10. Buchholz S, Mögele M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V, Ortmann O et al. Vaginal estradiol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric*. 2015;18(2):252–259. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.991301>.
11. Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):101–106. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02170-c](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02170-c).
12. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):157–163. <https://doi.org/10.14341/probl13198>.
13. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med*. 2000;51:349–356. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.349>.
14. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
15. Reid G, Bruce AW. Selection of lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis*. 2001;183(Suppl. 1):S77–80. <https://doi.org/10.1086/318841>.
16. Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by Lactobacillus whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun*. 1985;47(1):84–89. <https://doi.org/10.1128/iai.47.1.84-89.1985>.
17. Fitzsimmons N, Berry DR. Inhibition of Candida albicans by Lactobacillus acidophilus: evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios*. 1994;80(323):125–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7898374/>.
18. Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. *J Exp Med*. 1991;174(1):289–292. <https://doi.org/10.1084/jem.174.1.289>.
19. Ocaña VS, Pesce de Ruiz Holgado AA, Nader-Macias ME. Selection of vaginal H2O2-generating Lactobacillus species for probiotic use. *Curr Microbiol*. 1999;38(5):279–284. <https://doi.org/10.1007/pl00006802>.
20. Strus M, Brzychczy-Włoch M, Gosiewski T, Kochan P, Heczko PB. The in vitro effect of hydrogen peroxide on vaginal microbial communities. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;48(1):56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00120.x>.
21. Ringvold H, Moum T. On the genus Crossaster (Echinodermata: Asteroidea) and its distribution. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227223>.
22. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Bacteriocin production of the probiotic Lactobacillus acidophilus KS400. *AMB Express*. 2018;8(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>.
23. Feiks A, Grünberger W. Therapie der atrophischen Kolpitis – Ist eine Reduktion der Östrogendosis bei lokaler Anwendung möglich? *Gynakol Rundsch*. 1991;31(Suppl. 2): 268–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1790951/>.
24. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. Triple therapy with Lactobacilli acidophilus, estradiol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):601–608. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3030-6>.
25. Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estradiol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(4):239–246. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2011.57>.
26. Jaisamram U, Tiratanachai S, Chaikittisilpa S, Grob P, Prasauskas V, Teachakraichana N. Ultra-low-dose estradiol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347–355. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.769097>.
27. Kaiser RR, Michael-Hepp J, Weber W. Absorption of estradiol from vaginal tablets after single and repeated application in healthy, postmenopausal women. *Therapiewoche*. 2000;(5):2–8.
28. Donders G, Neven P, Moegle M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V et al. Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):371–379. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2930-x>.
29. Moegle M, Buchholz S, Seitz S, Lattich C, Ortmann O. Vaginal Estrogen Therapy for Patients with Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(10):1017–1022. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350876>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; apolikhina@inbox.ru

Тарнаева Лиана Александровна, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; li.tarnaeva@ya.ru

Information about the authors:

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru.

Liana A. Tarnaeva, Resident Physician, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; li.tarnaeva@ya.ru

Менопауза и нарушения сна

Н.Н. Стеняева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, nataliasten@mail.ru

Д.Ф. Хритинин², <https://orcid.org/0000-0001-9107-2357>, chritinin@mail.ru

Е.Ю. Стеняев³, Lempo1@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Белорусский государственный медицинский университет; 220025, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, д. 83, корп. 1

Резюме

Менопауза в жизни женщины является одним из наиболее значимых событий, свидетельствующим о масштабных изменениях функционирования овариально-гипоталамо-гипофизарной оси. Гонадные стероидные гормоны активно участвуют в процессах роста, дифференцировки, физиологии и старения центральной нервной системы (ЦНС). Сон обеспечивает восстановление ЦНС, также во время сна осуществляется консолидация памяти. Сон влияет на две основные эффекторные системы: ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГН) и симпатическую нервную систему (СНС), которые, в свою очередь, регулируют адаптивные и врожденные иммунные реакции. Во время сна уровни кортизола, адреналина и норадреналина в крови падают, тогда как уровень медиаторов, таких как гормон роста, пролактин и мелатонин, резко возрастает. Все больше данных накапливается о роли сна в процессах иммуногенеза и метаболизма, в частности жирового обмена. Проведен систематический анализ информации, имеющейся в современной литературе, о распространенности, структуре нарушений сна у женщин во время пре-, пери- и постменопаузы. Представлены результаты отдельных исследований, раскрывающие взаимосвязи расстройств сна с гормональным фоном, в т. ч. и уровнем половых стероидов. Обзор современных научных данных убедительно доказывает, что качество сна существенно определяется нейроэндокринной системой. Нарушения сна в виде бессонницы, СБН, СОАС широко распространены, особенно у женщин в постменопаузе, на фоне угасания функции яичников и дефицита половых стероидов. Результаты проводимых исследований подтверждают необходимость дальнейшего изучения и анализа взаимосвязей пола, нейроэндокринных факторов, нарушений сна и поиска эффективных методов их лечения. Одним из препаратов для коррекции нарушений сна является СонНорм Дуо, содержащий мелатонин, масло листьев мяты перечной, экстракт травы пустырника. СонНорм Дуо – адаптогенное седативное лекарственное средство, показаниями к применению которого являются расстройства сна, нарушение циркадного ритма сна и бодрствования, связанное с резкой сменой часовых поясов.

Ключевые слова: сон, менопауза, гормоны, мелатонин, бессонница, синдром беспокойных ног, синдром обструктивного апноэ сна

Для цитирования: Стеняева НН, Хритинин ДФ, Стеняев ЕЮ. Менопауза и нарушения сна. *Медицинский совет.* 2023;17(15):119–124. <https://doi.org/10.21518/ms2023-333>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Menopause and sleep disturbances

Natalia N. Stenyaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, nataliasten@mail.ru

Dmitry F. Khritinin², <https://orcid.org/0000-0001-9107-2357>, chritinin@mail.ru

Evgeniy Yu. Stenyaev³, Lempo1@yandex.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Belarusian State Medical University; 83, Bldg. 1, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220025, Belarus

Abstract

The menopause in a woman's life is one of the most significant events indicating the large-scale changes in the hypothalamus-pituitary-ovarian axis function. Gonadal steroid hormones are actively involved in the central nervous system (CNS) growth, differentiation, physiology and ageing processes. Sleep provides restoration of the central nervous system, and also contributes to memory consolidation. Sleep influences the two primary effector systems, the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (SNS), which in turn regulate adaptive and innate immune responses. During sleep, blood levels of cortisol, adrenaline and norepinephrine drop, whereas the levels of neurotransmitters such as growth hormone, prolactin and melatonin show a steep increase. We get more and more facts showing the role of sleep in the processes of immunogenesis and metabolism, in particular fat metabolism. A systematic modern literature analysis on the prevalence and structure of sleep disturbances in women during pre-, peri- and postmenopause was carried out. The results of individual studies revealing the relationship between sleep disturbances and hormone levels including levels of sex steroids are presented. A review of current scientific evidence shows conclusively that the neuroendocrine system significantly deter-

mines the sleep quality. Sleep disturbances associated with RLS, COAC are highly prevalent, especially among postmenopausal women, due to declining ovarian function and deficiency of sex steroids. The results of conducted studies support the continued study and analysis of the relationships between gender, neuroendocrine factors, sleep disorders and the search for effective methods for their treatment. SonNorm Duo containing melatonin, peppermint leaf oil, and motherwort herb extract is one of the drugs used to manage sleep disturbances. SonNorm Duo is an adaptogenic sedative drug that is indicated for sleep disturbances, circadian rhythm sleep-wake disorders associated with rapid travel across multiple time zones.

Keywords: sleep, menopause, hormones, melatonin, insomnia, restless leg syndrome, obstructive sleep apnea syndrome

For citation: Stenyaeva NN, Khritinin DF, Stenyaev EYu. Menopause and sleep disturbances. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-333>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза в жизни женщины является одним из наиболее значимых событий, свидетельствующим о масштабных изменениях функционирования овариально-гипоталамо-гипофизарной оси. В течение нескольких лет происходит менопаузальный переход, во время которого прогрессируют гормональные изменения. Атрезия фолликулярного аппарата яичников в климактерии приводит к снижению выработки эстрогенов, прогестерона и ингибина В, при этом продолжается производство андрогенов из-за сохранения стромального компартмента; уровень ФСГ повышается в ответ на недостаточность яичников и отсутствие отрицательной обратной связи с их стороны; жировая ткань за счет ароматизации андрогенов становится основным, но недостаточным источником эстрогенов [1].

Эстроген и прогестерон в центральной нервной системе (ЦНС) регулируют пролиферацию и созревание олигодендроцитов, глиальных клеток, увеличение количества синапсов, способствуют ангиогенной активности эндотелиальных клеток и модулируют активность митохондрий. Взаимодействие эстрадиола с рецепторами ER-альфа и ER-бета в префронтальной коре, гиппокампе, миндалевидном теле, гипоталамусе, неокортексе, таламусе позволяет высвобождать и регулировать метаболизм нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, ацетилхолин, β-эндорфин и нейростероиды (аллопрегнанолаон и дегидроэпиандростерон (ДГЭА)) [2].

В настоящее время общепризнано, что гонадные стероидные гормоны активно участвуют в процессах роста, дифференцировки, физиологии и старения ЦНС.

Эстроген-дефицитное состояние в климактерическом периоде сопровождается развитием нейроэндокринных изменений, в частности изменением секреции нейрогормонов, функционированием гипоталамической и лимбической систем головного мозга, снижением допаминергического и увеличением норадренергического тонуса на фоне снижения активности опиоидэргической системы [3]. Изменения в нейроэндокринной и нейротрансмиттерной системах в постменопаузе негативно влияют на психофизиологическое состояние женщин и приводят к появлению соматических (метаболические нарушения, прогрессирование сердечно-сосудистых

заболеваний, урогенитальные симптомы, остеопороз) и психоневрологических (вазомоторные симптомы, когнитивное снижение, нарушения сна и настроения, сексуальные дисфункции) нарушений. Однако необходимо дифференцировать симптомы, возникающие в результате потери функции яичников, от симптомов, вызванных процессом старения или социально-экологическими стрессами.

СОН И ГОРМОНЫ

Сон (somnus) – функциональное состояние мозга и всего организма человека и животных, имеющее отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующиеся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением (у человека) сознаваемой психической деятельности [4].

Концепция медицины сна рассматривает сон как равноправное с бодрствованием состояние по отношению к возможности развития, диагностики и лечения болезней человека [5].

Сон состоит из нескольких отдельных состояний, которые можно отличить по характеру активности мозга [6]. Наиболее важными из них являются сон с быстрым движением глаз и сон с медленным движением глаз [7]. Функции быстрого и медленного сна в настоящее время плохо изучены [8].

Для стимуляции аномальной активности головного мозга одним из самых мощных триггеров является депривация сна. Сон обеспечивает психическое и физическое восстановление, также во время сна осуществляется консолидация памяти. Во сне выявляется максимальная концентрация соматотропного гормона, происходит пополнение количества клеточных белков и рибонуклеиновых кислот. Все больше данных накапливается о роли сна в процессах иммуногенеза и метаболизма, в частности жирового обмена [9].

Сон влияет на две основные эффекторные системы: ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники (ГГН) и симпатическую нервную систему (СНС), которые, в свою очередь, регулируют адаптивные и врожденные иммунные реакции. Во время сна уровни кортизола, адреналина и норадреналина в крови падают, тогда как уровень медиаторов,

которые способствуют росту клеток, таких как гормон роста, пролактин и мелатонин, резко возрастает [10].

Мелатонин синтезируется в шишковидной железе, его часто называют «гормоном сна», т. к. он непосредственно отвечает за физиологический отдых, восстановление и регулирование циркадного ритма организма. Нарушения сна негативно влияют на выработку мелатонина.

ГН-ось и кортизол играют важную роль в регуляции реакции на стресс: давно доказано, что сон оказывает мощное тормозящее влияние на этот путь. Симпатическая нервная активность и ее последующие эффекты, включая сердечно-сосудистую функцию, зависят от состояния сна [11]. Медленно-волновой сон, в частности, является ингибитором активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА-ось), следовательно, уровень кортизола повышается в поздние периоды сна и во время быстрого сна [12]. Также было показано, что чувствительность надпочечников к АКТГ варьируется в зависимости от суточного цикла [13]. При нарушениях сна происходит активация ГН-оси, высвобождается кортизол, который является мощным иммунным, воспалительным супрессором и подавляет провоспалительные и противовирусные иммунные реакции. Исследования последнего десятилетия подтвердили, что нарушение циркадных ритмов увеличивает количество воспалительных цитокинов и воспалительных патологий [14]. Нарушение сна повышает риск инфекционных заболеваний, возникновение и прогрессирование ряда болезней, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, депрессию [15].

Инсулин, гормон поджелудочной железы, выполняет основную функцию содействия всасыванию глюкозы из крови. Установлено, что бета-клетки поджелудочной железы, ответственные за секрецию инсулина, имеют свой собственный набор факторов часовой транскрипции, которые могут действовать независимо [16]. Установлено, что реакция на инсулин также является циркадно-модулированной, показано, что чувствительность к инсулину в жировой ткани значительно выше в дневное время [17]. Также установлено, что лишения сна достаточно, чтобы вызвать резистентность к инсулину [18].

С фазами сна связаны гормон роста (ГР), ключевой гормон метаболизма, который способствует липолизу и росту мышц, гормоны, стимулирующие и подавляющие аппетит, грелин и лептин, что может отчасти объяснить корреляции между нарушением сна, ожирением и метаболическим синдромом [19].

Установлено, что половые стероиды (тестостерон у мужчин и эстрогены и прогестины у женщин) участвуют в модуляции поведения во время сна и что сон у женщин более чувствителен к уровню гормонов яичников [20].

На животной модели исследованы механизмы, связывающие женские половые гормоны со сном [7].

Установлено, что у крыс эстрогены увеличивают бодрствование и уменьшают спонтанный сон, особенно в активной фазе цикла «свет – темнота»; экзогенное замещение эстрогена у самок снижает темную фазу сна на 55%. Было показано, что эстрогены консолидируют бодрствование и фрагментируют сон, уменьшают сон

в активной фазе и увеличивают его после депривации в период сна. Эстрадиол может взаимодействовать с циркадной системой, поскольку показано, что его эффект зависит от времени суток.

НАРУШЕНИЯ СНА

Нарушения сна – это широко распространенные, но недостаточно диагностируемые расстройства [9].

В Международном классификаторе болезней 11-го пересмотра (МКБ 11) выделена рубрика 07 «Расстройства цикла “сон – бодрствование”», включающая бессонницу (нарушения засыпания и поддержания сна), гиперсомнию (нарушения в виде повышенной сонливости), расстройства дыхания во сне, нарушение циркадианных ритмов сна, двигательные нарушения во сне и др.¹

Бессонница является наиболее распространенным расстройством сна: установлено, что бессонница клинически присутствует у 6% населения, а некоторые ее симптомы могут проявляться у 30% людей [21]. Бессонница может быть первичным заболеванием или вторичным по отношению к множеству других неврологических, психиатрических и соматических расстройств. Бессонница значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин [7]. Установлено, что половые различия существенно влияют на фармакокинетику препаратов для лечения бессонницы, в связи с чем рекомендуемые терапевтические дозы для мужчин и женщин существенно различаются (например, золпидем) [22].

Еще одним распространенным расстройством сна, которое гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин, является синдром беспокойных ног (СБН) [23]. СБН – это неконтролируемое желание двигать ногами в состоянии покоя, которое приводит к торможению состояний глубокого сна [24]. Симптомы СБН проявляются у 2–15% населения, этиологические факторы не изучены, однако появление СБН связывают с побочными эффектами лекарственной терапии ряда заболеваний, в первую очередь дефицитом железа [25].

Более изученным является такое расстройство сна, как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС характеризуется закрытием дыхательных путей в ночное время, что приводит к периодам остановки или ослабления дыхания и гипоксии [26]. СОАС часто не диагностируется, поскольку оно проявляется ночным храпом, сонливостью в дневное время, утомляемостью и нарушением когнитивных функций, часто сопутствует ожирению из-за наличия дополнительной жировой ткани в структурах, окружающих дыхательные пути [27]. СОАС обычно лечат механическим путем с помощью аппаратов постоянного положительного давления в дыхательных путях или нижнечелюстных шин, которые физически открывают дыхательные пути [28].

При нарушениях циркадной регуляции формируется синдром задержки фазы сна (СЗФС, *англ.* DSPD). СЗФС – это хроническая циркадная дисрегуляция, форма

¹ МКБ-11. Международная классификация болезней 11-го пересмотра. Глобальный стандарт для диагностической информации о здоровье. Режим доступа: <https://icd.who.int/ru>.

«социальной смены часовых поясов», связанная с поведенческими факторами и факторами окружающей среды [29]. СЗФС наиболее часто встречается у подростков: исследования показывают, что их распространенность составляет 5% [30]. Определенный успех в борьбе с симптомами СЗФС показало лечение мелатонином и его аналогами [31].

Также распространены, особенно в северных регионах, расстройства настроения, связанные со сном и циркадным компонентом. Нарушение циркадных ритмов мелатонина ассоциировано с сезонным аффективным расстройством (САР), распространенной формой депрессии. Секреция мелатонина нарушается в зимние месяцы, когда световой день короче. Показано, что утренняя терапия ярким светом для ресинхронизации уровней мелатонина смягчает некоторые последствия САР [32].

НАРУШЕНИЯ СНА ВО ВРЕМЯ МЕНОПАУЗЫ

Расстройства сна – это состояния, которые имеют долгосрочные последствия для здоровья, качества сексуальной функции, производительности на работе и общего качества жизни. Нарушения сна являются независимым фактором риска развития психосоматических заболеваний, они могут усугублять течение болезни и приводить к увеличению смертности.

Проведен метаанализ 41 исследования из 3 998 статей, посвященных проблеме сна во время менопаузы [33]. В результате проведенного анализа данных установлено, что общая распространенность нарушений сна во всех исследованиях составила 51,6%. Нарушения сна у женщин в постменопаузе составили 54,7%. Наиболее часто наблюдалось нарушение сна в виде СБН – 63,8%. Самая высокая распространенность СОАС также наблюдалась в постменопаузе – 35,2%. Наибольшая распространенность бессонницы установлена во время перименопаузы и составила 37,6%. Повышенная сонливость наблюдалась чаще в постменопаузе у 34,2% участниц исследований, включенных в метаанализ. Наибольшая распространенность расстройства бодрствования наблюдалась также в постменопаузе – 14,2%. Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что распространенность нарушений сна в постменопаузе выше, чем во время пременопаузы и перименопаузы.

Исследование, проведенное в 2021 г. в Колумбии во время вспышки коронавируса, показало, что распространенность расстройств сна была очень высокой – у 65,1% женщин в постменопаузе и у 54,5% женщин в пременопаузе [34].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СНА

В лечении нарушений сна широко используются психокоррекционные методики, основанные на когнитивно-поведенческой терапии, релаксационных техниках, обучении правилам гигиены сна и т. д. (уровень рекомендаций I A) [35–37].

Лекарственные методы лечения нарушений сна включают снотворные препараты, бензодиазепиновые транквилизаторы, эффекты которых основаны на взаимодействии с ГАМКа-рецепторным комплексом в ЦНС (уровень рекомендаций II A, II B) [38, 39].

Гормон мелатонин, который вырабатывается преимущественно в темное время суток, взаимодействует со специфическими MT-1 и MT2-рецепторами, прежде всего в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса. Мелатонин обладает широким спектром биологических эффектов: снижает секрецию гонадотропинов, кортикотропина, тирео- и соматотропных гормонов; оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие; нормализует циркадные ритмы; повышает концентрацию ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе; регулирует цикл «сон – бодрствование», суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга и эмоционально-личностную сферу; способствует нормализации ночного сна: улучшает качество сна и ускоряет засыпание, а также снижает частоту приступов головной боли, головокружения, повышает настроение; адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции; обладает иммуностимулирующими и антиоксидантными свойствами. Метаанализы рандомизированных клинических исследований убедительно подтверждают положительное влияние на время засыпания, число ночных пробуждений, продолжительность сна, качество сна и утреннего пробуждения препаратов мелатонина² [40, 41].

Также для коррекции нарушений сна применяются лекарственные травы, известны активные компоненты, входящие в их состав, которые взаимодействуют с ГАМКа-рецепторным комплексом в ЦНС.

В настоящее время активно применяются для коррекции нарушений сна комбинированные препараты. Одним из таких препаратов является СонНорм Дуо, содержащий мелатонин, масло листьев мяты перечной, экстракт травы пустырника. Основу терапевтического действия препарата составляет фармакодинамический синергизм активных компонентов.

В состав эфирного масла мяты перечной (Peppermint oil) входят ментол, ментон, пинены, дипентен, фелландрен, цинеол, пулегон, жасмон, эфиры ментола, валериановой и уксусной кислот, содержащиеся в листьях и стеблях мяты перечной³. За счет перечной мяты СонНорм Дуо обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием, вызывает местное сужение сосудов, уменьшает кожный зуд, рефлекторно расширяет сосуды сердца, головного мозга, легких; повышает аппетит, уменьшает тошноту, рвоту, икоту, усиливает слюноотделение, перистальтику кишечника, оказывает карминативное действие, способствует уменьшению давления внутри толстой кишки и уменьшает метеоризм⁴. Ментол и другие компоненты эфирного масла оказывают спазмолитический эффект

² <https://www.vidal.ru/drugs/melatonin>.

³ https://www.vidal.ru/drugs/leonuri_extract/_44241.

⁴ <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/811>.

на гладкие мышцы ЖКТ и мочевыводящих путей, мягко стимулируют секрецию пищеварительных желез; обладают антисептическими, дезодорирующими и освежающими свойствами.

Экстракт травы пустырника (*Leonuri extract*), входящий в тройной состав СонНорм Дуо, является средством растительного происхождения, которое за счет биологически активных веществ (гликозидов, алкалоидов, флавоноидов, сапонинов) оказывает седативное, гипотензивное, отрицательное хронотропное и кардиотоническое действие.

Согласно инструкции при нарушениях сна СонНорм Дуо принимают внутрь по 1 таблетке один раз в сутки за 30–40 мин до сна (у пациентов старше 65 лет за 60–90 мин до сна). Курс лечения составляет 28 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ современных научных данных убедительно показал, что качество сна существенно определяется нейроэндокринной системой.

Нарушения сна в виде бессонницы, СБН, СОАС широко распространены, особенно у женщин в постменопаузе, на фоне угасания функции яичников и дефицита половых стероидов. Для коррекции нарушений сна применяются психотерапевтические методики и различные лекарственные средства. СонНорм Дуо может быть препаратом выбора у данной категории пациентов в связи с комбинированным составом, включающим аналог эпифизарного гормона – мелатонин, обладающий широким спектром биологических эффектов, и растительные компоненты – масло перечной мяты и экстракт пустырника, что позволяет оказывать снотворное, адаптогенное и успокаивающее действие.

Следует отметить, что необходимы дальнейшие исследования по анализу взаимосвязей пола, нейроэндокринных факторов, нарушений сна и поиску эффективных методов лечения.

Поступила / Received 06.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2023
Принята в печать / Accepted 30.08.2023



Список литературы / References

- Giannini A, Caretto M, Genazzani AR, Simoncini T. Neuroendocrine Changes during Menopausal Transition. *Endocrines*. 2021;2(4):405–416. <https://doi.org/10.3390/endocrines2040036>.
- Farrag AK, Khedr EM, Abdel-Aleem H, Rageh TA. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(3):193–198. <https://doi.org/10.1159/000048652>.
- Сметник ВП. Системные изменения у женщин в климактерии. *ПМЖ*. 2001;(9):354. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sistemnye_izmeneniya_u_ghenschin_v_klimakterii.
- Smetnik V.P. Systemic changes in women during menopause. *RMJ*. 2001;(9):354. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sistemnye_izmeneniya_u_ghenschin_v_klimakterii.
- Петровский БВ (ред.). *Большая медицинская энциклопедия (БМЭ)*. 3-е изд. М.: Сов. энциклопедия; 1984. Т. 23. 544 с. Режим доступа: <https://bm.ebmed.ru/index.php/COH>.
- Ляшенко ЕА, Левин ОС. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;(1):22–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike>.
- Liashenko EA, Levin OS. Disorders of the dream in clinical practice. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*. 2017;(1):22–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike>.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>.
- Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150110. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0110>.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59–69. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005>.
- Smith PC, Mong JA. Neuroendocrine Control of Sleep. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;43:353–378. https://doi.org/10.1007/7854_2019_107.
- Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):121–137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>.
- Miki K, Yoshimoto M. Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and mental stress. *Auton Neurosci*. 2013;174(1–2):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.12.007>.
- Born J, Wagner U. Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:198–201. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.020>.
- Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29(6):575–584. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90093-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90093-2).
- Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):148–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70033-6).
- Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:143–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>.
- Perelis M, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian Transcription from Beta Cell Function to Diabetes Pathophysiology. *J Biol Rhythms*. 2016;31(4):323–336. <https://doi.org/10.1177/0748730416656949>.
- Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J*. 2016;30(9):3117–3123. <https://doi.org/10.1096/fj.201600269RR>.
- Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2963–2968. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430>.
- Steyn FJ, Ngo ST. Endocrine rhythms of growth hormone release: Insights from animal studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(6):521–533. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.009>.
- Lord C, Sekerovic Z, Carrier J. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):302–310. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.07.005>.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>.
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, Steinberg F, Roth T, Moline ML et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):282–290. <https://doi.org/10.1002/jcph.220>.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):196–202. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.2.196>.
- Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest*. 2006;130(5):1596–1604. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1596>.
- Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD007834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007834.pub3>.
- White DP. Advanced Concepts in the Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol*. 2017;80:7–16. <https://doi.org/10.1159/000470522>.
- Schwab RJ, Kim C, Bagchi S, Keenan BT, Comyn FL, Wang S et al. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1295–1309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0169OC>.
- Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(21):2280–2293. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16303>.
- Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Inoue Y. Clinical significance of social jetlag in patients with excessive daytime sleepiness. *Chronobiol Int*. 2018;35(12):1637–1646. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1499666>.

30. Danielsson K, Markström A, Broman JE, von Knorring L, Jansson-Fröjmark M. Delayed sleep phase disorder in a Swedish cohort of adolescents and young adults: Prevalence and associated factors. *Chronobiol Int*. 2016;33(10):1331–1339. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1217002>.
31. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005>.
32. Wirz-Justice A. Seasonality in affective disorders. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258:244–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.07.010>.
33. Salari N, Hasheminezhad R, Hosseini-Far A, Rasoulpoor S, Assefi M, Nankali S et al. Global prevalence of sleep disorders during menopause: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2023;27(5):1883–1897. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02793-5>.
34. Castro AM, Beltrán-Barrios T, Mercado-Lara M. Assessment of the frequency of sleep complaints and menopausal symptoms in climacteric women using the Jenkins Sleep Scale. *Sleep Sci*. 2021;14(2):92–100. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200041>.
35. Rossman J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: An Effective and Underutilized Treatment for Insomnia. *Am J Lifestyle Med*. 2019;13(6):544–547. <https://doi.org/10.1177/155982761986767>.
36. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
37. Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ, Вербицкий ЕВ, Захаров АВ, Кельмансон ИА и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=yosomh>.
38. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zakharov AV, Kel'manson IA et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=yosomh>.
39. Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. *Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2008. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21089248>.
40. Walsh JK, Roth T. Pharmacologic Treatment of Insomnia: Benzodiazepine Receptor Agonists. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, pp. 832–841.
41. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
42. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 2014;13:106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Ф. Хритинин, Н.М. Стеняева
 Написание текста – Н.М. Стеняева, Е.Ю. Стеняев
 Обзор литературы – Н.М. Стеняева, Е.Ю. Стеняев
 Редактирование – Д.Ф. Хритинин, Н.М. Стеняева

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry F. Khritinin, Natalia N. Stenyaeva
 Text development – Natalia N. Stenyaeva, Evgeniy Yu. Stenyaev
 Literature review – Natalia N. Stenyaeva, Evgeniy Yu. Stenyaev
 Editing – Dmitry F. Khritinin, Natalia N. Stenyaeva

Информация об авторах:

Стеняева Наталья Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; nataliasten@mail.ru

Хритинин Дмитрий Федорович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chritinin@mail.ru

Стеняев Евгений Юрьевич, студент медицинского факультета иностранных учащихся, Белорусский государственный медицинский университет; 220025, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, д. 83, корп. 1; Lempo1@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia N. Stenyaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; nataliasten@mail.ru

Dmitry F. Khritinin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chritinin@mail.ru

Evgeniy Yu. Stenyaev, Student, Medical Faculty for International Students, Belarusian State Medical University; 83, Bldg. 1, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220025, Belarus; Lempo1@yandex.ru

Менопаузальный переход. Можно ли отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии?

А.З. Хашукова^{1,2✉}, azk05@mail.ru, Э.А. Маркова¹, М.В. Бурденко¹, Л.А. Носова¹, А.М. Соловьева¹, Е.А. Лукьянова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

После завершения репродуктивного периода треть своей жизни женщины проводят в менопаузе. В этот период они испытывают целый ряд предсказуемых симптомов и состояний, связанных с изменением уровня половых гормонов и старением организма. Менопаузальный переход предшествует менопаузе на несколько лет и обычно характеризуется нерегулярностью менструального цикла, приливами жара и ночной потливостью. После наступления менопаузы преобладают генитоуринарные симптомы, включая атрофию и сухость вульвовагинальной области, и жалобы, ассоциированные с нарушениями мочеиспускания: повышение частоты мочеиспусканий, urgency и nocturia. Менопаузальная гормональная терапия эффективна для устранения вазомоторных и мочеполовых симптомов, но она связана с развитием рисков сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных нарушений, депрессии и рядом побочных эффектов. Альтернативой в терапии симптомов климактерия может стать назначение биологически активной добавки Хеппиклим®. Комплексный состав препарата эффективно компенсирует недостаток собственных эстрогенов в женском организме. Препарат Хеппиклим® содержит фитоэстрогены (изофлавоны сои, флавоноиды) и вспомогательные компоненты (магний и витамины группы В, витамин С, экстракт Melissa лекарственной), которые с высокой эффективностью воздействуют на организм женщины в период менопаузального перехода, облегчая симптомы климактерия и повышая качество ее жизни. В статье представлен срез литературных данных по использованию фитоэстрогенов и биологически активной добавки Хеппиклим® в период перименопаузального перехода с целью отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: период перименопаузального перехода, климактерический синдром, негормональная терапия, изофлавоны сои, флавоноиды, биологически активные добавки, Хеппиклим

Для цитирования: Хашукова АЗ, Маркова ЭА, Бурденко МВ, Носова ЛА, Соловьева АМ, Лукьянова ЕА. Менопаузальный переход. Можно ли отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии? *Медицинский совет*. 2023;17(15):126–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-342>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Menopausal transition. Is it possible to delay the prescription of menopausal hormone therapy?

Asiyat Z. Khashukoeva^{1,2✉}, azk05@mail.ru, Eleonora A. Markova¹, Marina V. Burdenko¹, Lilia A. Nosova¹, Anna M. Solovyova¹, Ekaterina A. Lukyanova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

Abstract

After the end of the reproductive period, women spend a third of their lives in menopause. During this period, they experience a range of predictable symptoms and conditions associated with changing levels of sex hormones and aging of the body. The menopausal transition precedes menopause by several years and is usually characterized by irregular menstrual cycles, hot flashes and night sweats. After menopause, genitourinary symptoms predominate, including vulvovaginal atrophy and dryness and complaints associated with urinary disturbances: increased urinary frequency, urgency, and nocturia. Menopausal hormone therapy is effective for vasomotor and genitourinary symptoms, but it is associated with the development of cardiovascular risks, cognitive impairment, depression, and a number of side effects. An alternative in the therapy of menopausal symptoms can be the prescription of biologically active supplement Happyclim®. The complex composition of the drug effectively fills the lack of its own estrogen in the female body. The preparation Happyclim® contains phytoestrogens (soy isoflavones, flavonoids) and auxiliary components (magnesium and B vitamins, vitamin C, extract of medicinal melissa), which with high efficiency affect the woman's body during menopausal transition, alleviating the symptoms of menopause and improving the quality of life. This article presents a cross-section of the literature on the use of phytoestrogens and the dietary supplement Happyclim® during the perimenopausal transition to delay the administration of menopausal hormone therapy.

Keywords: perimenopausal transition period, menopausal syndrome, non-hormonal therapy, soy isoflavones, flavonoids, biologically active supplements, Happyclim

ВВЕДЕНИЕ

«Менопауза» – тревожное слово для женщины после 40 лет. Эстрогенный фон, поддерживаемый организмом в репродуктивном периоде, прогрессивно снижается. Именно поэтому состояние здоровья женщины может нарушаться: возникают физические, психологические, эмоциональные жалобы, ассоциированные со снижением уровня эстрогенов [1–3]. Клинически развивается климактерический синдром – яркий симптомокомплекс, характеризующийся пулом вегетососудистых, нейроэндокринных и нейропсихических нарушений [4–7], безусловно, затрагивающих образ жизни любой женщины и снижая качество ее жизни. Такой комплекс нарушений запускает каскад ряда патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и влияет на обменно-метаболические процессы [8, 9]. Типичные симптомы в периоде менопаузального перехода и при развитии климактерического синдрома – приливы жара, ночная потливость, нарушения сна и сухость слизистой вульвы и влагалища [10–16]. В ряде случаев может также развиваться недержание мочи [17]. Все симптомы отражают снижение уровня эстрогенов. Принимая во внимание разработанные клинические протоколы: клинические рекомендации Минздрава РФ «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» 2015 г. [7] и клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г. [18], врач-гинеколог обязан проинформировать пациентку о доступных ей методах терапии данного состояния. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), бесспорно, действенная и имеющая высокую доказательную базу по клинической эффективности, значимо уменьшает вазомоторные симптомы, связанные со снижением уровня эстрогенов [7, 19–23], но необходимо учитывать «обратную сторону медали». Совокупность «но» в назначении МГТ можно перечислять долго. Среди противопоказаний значится рак молочной железы, яичников, матки, наличие сердечно-сосудистых патологий (тромбофлебит, наличие тромбов в легочной артерии, варикоз, венозная тромбоэмболия) [24–27]. Относительными противопоказаниями являются метаболические нарушения, а также сахарный диабет и эпилепсия [28]. При назначении МГТ важно учитывать возраст до 60 лет и длительность периода менопаузы не более 10 лет. Важен индивидуальный подход в подборе дозы препарата МГТ, пути его введения с обязательной оценкой пользы/риска и данных клинколабораторной диагностики (в рамках регулярного чекапа пациенток, получающих МГТ). Кроме того, возникающие побочные эффекты на фоне терапии МГТ, такие как отеки, головные боли с развитием мигрени, масталгия, значимо сужают ряд пациенток для продолжения приема МГТ.

Таким образом, при выборе врачебной тактики клиницист оценивает все вышеперечисленные критерии подбора МГТ, а также наличие противопоказаний и побочных эффектов, и в ряде случаев встает вопрос о назначении нетрадиционных методов терапии. Согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» [18], к ним относится негормональная терапия. На фармакологическом рынке РФ существует большое разнообразие биологически активных добавок (БАД) – фитопрепаратов на основе сои и соевых бобов, клевера, а также препараты, содержащие β-аланин и комплексы различных комбинаций микроэлементов в составе БАД [19, 27–31], оказывающих не меньший клинический эффект при наличии симптомов климактерия у женщин в период перименопаузального перехода и в менопаузе.

А МОЖНО БЕЗ ГОРМОНОВ?

Частый вопрос пациенток на приеме у гинеколога, когда возникает проблема выбора терапии климактерического синдрома. В настоящее время доступна информация о клинических исследованиях, которые показывают прогрессивную тенденцию у врачей не назначать препараты для МГТ при наличии невыраженных симптомов климактерического синдрома. Клиницисты стараются рекомендовать подбор оптимального питания, пересмотр образа жизни с повышением, по возможности, физической активности, также на передний план выступают рекомендации по назначению альтернативных методик терапии симптомов, возникающих в период перименопаузального перехода [31–34].

Проводя литературный обзор по данной проблематике, можно сказать, что в последние годы внимание врачей-исследователей и клиницистов приковано к альтернативной группе препаратов для терапии менопаузальных симптомов – фитоэстрогенам [35–39]. Группа фитоэстрогенов – негормональные препараты растительного происхождения, близкие по строению и сопоставимые по структуре с эндогенными эстрогенами. Сами по себе фитоэстрогены не стероиды, но они могут проявлять свойства эстрогенов, учитывая их структуру, позволяющие им осуществлять взаимодействие с рецепторами эстрогенов [8, 40–42]. Безусловно, сила такой связи у фитоэстрогенов ниже, чем у эстрадиола, но они могут потенцировать биологические эффекты, действуя как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, оказывая невыраженное андрогенное действие или эстрогенподобные эффекты.

Современные комплексные фитопрепараты (БАД) всегда включают в себя ряд компонентов. Состав компонентов может варьировать, но по большей части действующими веществами являются фитоэстрогены – изофлавоны

и флавоноиды. Именно эти вещества аналогичны эстрадиолу по своей химической формуле.

Дотошная пациентка всегда будет задавать вопрос: «А если без гормонов, будет ли клинический эффект?» А клиницист в очередной раз задумается: «Может быть, все-таки назначить МТГ?» Безусловно, вопросы, тем более от пациенток, не должны оставаться без ответов. Большое количество публикаций по эффективности фитоэстрогенов доступно онлайн как на русском, так и на иностранных языках [27, 28, 30–34]. Уважающий себя и грамотный клиницист всегда обращается к данным литературы и старается вникать в опубликованный материал, проводит оценку и определяет ценность доказательной базы в конкретной статье по эффективности лекарственных препаратов.

МНЕНИЯ ЗАРУБЕЖНЫХ КОЛЛЕГ

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных определению эффективности фитоэстрогенов в лечении климактерических симптомов, и поиск в PubMed по ключевым словам «менопауза», «фитоэстроген», «негормональная терапия» дает более 1 500 результатов. Сложно разобраться в таком объеме информации...

Группа исследователей из г. Таоюань (о. Тайвань) M.N. Chen et al. [43] провели метаанализ и систематический обзор по эффективности фитоэстрогенов для лечения климактерических симптомов. Они проанализировали 543 исследования по данному вопросу. Из 15 рандомизированных клинических исследований, отвечавших критериям включения, были отобраны десять, в которых были представлены данные о приливах жара у пациенток с климактерическим синдромом. Они показали, что фитоэстрогены достоверно чаще снижают частоту приливов жара по сравнению с плацебо. Метаанализ пяти исследований, где были представлены данные о побочных эффектах, не выявил существенных различий между двумя группами.

Шестью годами позже исследователи под руководством L.R. Chen et al. [44] опубликовали обзор по использованию изофлавонов сои для женщин с климактерическим синдромом. Очевидно, что в качестве альтернативного средства лечения симптомов, связанных с менопаузой, изофлавоны приобрели большую популярность среди женщин с менопаузальными симптомами, испытывающих опасения и страхи, связанные с МГТ. L.R. Chen et al. в своем обзоре показали, что изофлавоны оказывают профилактическое воздействие на организм женщин в период перименопаузального перехода с наличием жалоб на приливы и урогенитальные расстройства. Регулярная схема приема препаратов с изофлавонами снижает риск развития ишемической болезни сердца, рака молочной железы и колоректального рака, а также снижает частоту рецидивов рака молочной железы. В своем обзоре авторы говорят о положительном влиянии на эндометрий, снижение риска рака эндометрия и мочевого пузыря. Что касается терапевтического

воздействия на менопаузальные симптомы в период климактерия, то было установлено, что изофлавоны облегчают вазомоторные синдромы даже с учетом эффекта плацебо, уменьшают потерю костной массы в позвоночнике, оказывают положительное влияние на цифры артериального давления и улучшают гликемический профиль.

Другая группа исследователей с кафедры акушерства и гинекологии Пенсильванского университета (США) E.W. Freeman et al. [45] также проявили большой интерес к изучению и оценке фитоэстрогенов для терапии климактерических симптомов. Они опубликовали данные о том, что вазомоторные симптомы у азиатских женщин встречаются гораздо реже, чем у американских или европейских, потому что богатая фитоэстрогенами азиатская диета может быть одним из факторов, способствующих этому [46].

Еще одна группа исследователей из Департамента безопасности пищевых продуктов Федерального института оценки рисков (Берлин, Германия) под руководством A. Jacobs et al. [47] провели систематический обзор по эффективности изофлавонов в облегчении вазомоторных климактерических симптомов, включавший 17 рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. Они сообщили: несмотря на то что исследования были несколько неоднородными и метаанализ им провести не удалось, они отмечают положительное влияние изофлавонов сои на частоту и выраженность приливов жара.

В дополнение к вышеупомянутым исследованиям можно отметить еще одну работу исследователей из Университета Сан-Маркос (Лима, Перу). R. Bolanos et al. [48] опубликовали обзор, в котором изофлавоны сои сравнивались с плацебо при лечении климактерических вазомоторных симптомов. Они выявили значимую тенденцию к повышению эффективности изофлавонов сои. Эти данные были подтверждены спустя три года A. Lethaby [49], который также проводил оценку терапии климактерических вазомоторных симптомов фитоэстрогенами. В своей работе, опубликованной в Кокрановском обзоре, он указал на три плацебо-контролируемых исследования, в которых также сообщалось о значительном снижении частоты приливов жара при применении соевых экстрактов по сравнению с плацебо (снижение на 21, 43 и 38% соответственно).

В настоящее время интерес к использованию фитоэстрогенов, содержащих изофлавоны и флавоноиды, для терапии климактерических симптомов велик. Преобладают метаанализы рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности применения фитоэстрогенов у пациенток в период перименопаузального перехода с жалобами на вазомоторные симптомы и их побочные эффекты. В большей совокупности исследований отмечено снижение выраженности симптомов, их урежение и улучшение качества жизни [45, 47, 49–51].

Таким образом, в беседе с пациенткой однозначно можно сказать, что фитоэстрогены (изофлавоны и флавоноиды) безопасны в отношении пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы, положительно

вливают на костную ткань, снижают риски сердечно-сосудистых катастроф, улучшая показатели липидного профиля крови [52–56]. Назначение фитоэстрогенов и систематическая терапия симптомов климактерия приводит к улучшению состояния кожи, повышая обмен коллагена, что, несомненно, придаст уверенности пациентке в ее возрасте, когда могут возникать большие переживания по поводу ухудшения внешнего вида и потери привлекательности женщины.

Недавние исследования ученых из США показали, что питание с высоким содержанием фитоэстрогенов уменьшает риск ишемической болезни сердца [57]. Важно отметить, что данные этих исследований взяты за основу гайдлайнов в странах Великобритании, США и Канады [58]. T. Sathyapalan et al. [59] по результатам двойного слепого исследования, в котором принимали участие 200 пациенток с симптомами ранней менопаузы, принимавших БАД с изофлавонами, показали, что основной компонент БАД – соевый белок – значительно снижает риски сердечно-сосудистых патологий за счет положительного влияния на эндотелий сосудов, углеводный и липидный обмен [56], снижая концентрацию холестерина в плазме крови, оказывая профилактический эффект и тормозя развитие атеросклероза.

Таким образом, данные вышеперечисленных и других исследований [31–39, 48–57, 60] дают возможность для врача-клинициста сделать выводы о значимой доказательной базе изофлавонов и флавоноидов в терапии симптомов климактерия в период менопаузального перехода по сравнению с МГТ [7, 18, 48, 61]. Важно упомянуть, что Международное общество по рассмотрению и анализу менопаузы (International Menopause Society, IMS) провозгласило первый уровень доказательности эффективности изофлавонов сои как средство альтернативной терапии симптомов климактерия. В статье M. Schmidt [62] – исследователя из Германии были опубликованы данные консенсуса Международного общества гинекологов-эндокринологов от 2015 г., на котором изофлавоны сои были определены препаратами первой линии для купирования симптомов в период менопаузального перехода.

ВЗГЛЯД ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЦИСТОВ

Мнения исследователей в РФ в отношении методов альтернативной терапии симптомов климактерия и назначения комплексных препаратов БАД (изофлавонов и флавоноидов) в период менопаузального перехода схожи с точкой зрения иностранных коллег. Недавний обзор литературы О.В. Филипповой [63] по анализу возможности применения различных фитоэстрогенов в медицине показал, что, помимо всех вышеперечисленных положительных эффектов на фоне приема БАД (фитоэстрогенов), данная группа препаратов будет также эффективна в отношении ряда иммунных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний, что делает данные комплексные препараты более привлекательными для назначения как врачу-клиницисту, так и для пациентки. О.В. Филиппова отмечает интересный факт о том,

что эффективность приема фитоэстрогенов зависит от состава микробиоты кишечника, участвующей в метаболизме эстрогенов, а также полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм фитоэстрогенов и их эндогенный уровень. Коррекцию в сторону повышения эффекта фитоэстрогенов в организме женщины можно создать путем назначения комплексных препаратов, имеющих в своем составе вещества и компоненты, которые потенцируют явление синергии.

В.Е. Балан и соавт. [64] в своей статье о терапевтических возможностях фитоэстрогенов отмечает, что в ряде случаев существуют сомнения в назначении БАД (фитоэстрогенов), которые могут возникать в связи с недостатком проводимых исследований с большой выборкой. Тем не менее в отношении именно изофлавонов сои исследователь отмечает, что экспериментальные опубликованные данные исследований, проводимых на молекулярно-генетическом уровне, по эффективности их приема показывают снижение частоты возникновения рака молочной железы и рака толстого кишечника.

В целом отечественными учеными проведено немало исследований по эффективности изофлавонов сои при климактерическом синдроме [41, 42, 65–69]. Анализ современных российских данных по биологическим эффектам фитоэстрогенов показал, что исследователи не выработали единую точку зрения, касаемую безопасности их приема и эффективности. Возможно, это связано с широким спектром фитоэстрогенов БАД, представленных на российском фармакологическом рынке, отсутствием крупных полномасштабных исследований по их эффективности и безопасности, проведенных именно в РФ, и в связи с этим сложностью выбора для врача конкретного препарата для терапии.

Комплекс всегда лучше – эффективность выше!

Дополнительные компоненты комплексных фитопрепаратов на основе изофлавонов сои в виде витаминов и микроэлементов способствуют и решают разные проблемы, ассоциированные с периодом менопаузального перехода, – волнительного и тревожного этапа в жизни каждой женщины.

Биологически активная добавка Хепиклим® (Pharmacy Laboratories s.c., Польша) является оптимальным комплексным препаратом, эффективно восполняющим недостаток собственных эстрогенов за счет компонентов фитоэстрогенов (изофлавоны сои и флавоноиды), а также содержит вспомогательные компоненты: магний, витамины группы В и С в сочетании с экстрактом Melissa лекарственной. Данный комплекс с высокой эффективностью воздействует на организм женщины в период менопаузального перехода, облегчая симптомы климактерия, и может быть рекомендован пациенткам в качестве альтернативы МГТ.

Значение и место витаминов группы В в период перименопаузального перехода невозможно пересмотреть. Являясь кофакторами ферментов, участвующих в метаболизме белков, жиров и углеводов, они работают для поддержания функций нервной системы [70, 71]. Витамины группы В, входящие в состав Хепиклим® (В1, В6), участвуют

в метаболизме одноуглеродных фрагментов. При их дефиците возникает спад и сокращение процесса метилирования ДНК в соответствующих тканях, в результате таких изменений возникает состояние гипергомоцистеинемии, последствиями которой будет повышенный риск патологий сердечно-сосудистой системы [72]. Другими словами, первопричиной заболеваний сердечно-сосудистой системы, инсульта, когнитивных нарушений с развитием деменции и болезни Альцгеймера будет дефицит в организме женщины витаминов группы В. D.A. Smith и H. Refsum [73] провели метаанализ, и в своей работе показали, что оптимальное потребление витаминов группы В приводит к снижению уровня гомоцистеина, тем самым снижается риск инсульта на 19–24%. Доказана корреляционная связь между малыми уровнями витаминов группы В, гипергомоцистеинемией как значимыми в процессах, способствующих деменции в климактерическом периоде [74–77].

Еще один немаловажный компонент в составе комплекса Хепиклим® – витамин С. Этот биокомпонент здесь не случайно. Оценивая эффекты витамина С у женщин в периоде перименопаузального перехода, P. Milart et al. показали [78], что его потребление с пищей ассоциировано с биохимическими процессами в костной ткани. Оптимальный уровень витамина С положительно связан с Т-критерием шейки бедра, и оценка Т-критерия при проведении денситометрии позволяет видеть наличие дефицита костной ткани и прогнозировать возможные риски переломов костей вследствие остеопении и остеопороза в течение следующих нескольких лет жизни [79].

Зарубежные исследователи также показали еще одну немаловажную роль витамина С при его приеме в период менопаузы: он значительно снижает риски урогенитальных инфекций полового тракта [34, 78, 80].

Как мы видим, результаты исследований последних лет, посвященные анализу и проработке опубликованных данных по метаболизму отдельных витаминов, их работе в тканях женского организма в период перименопаузы [71, 72–74, 77–79, 81], доказали, что наличие витаминов в составе комплексных препаратов положительно влияет на разные системы организма при их целевых уровнях. Бесспорно наличие корреляции между концентрацией витаминов и частотой развития патологий, ассоциированных с периодом менопаузы.

Известно, что тревожные состояния часто встречаются у женщин на фоне климактерического синдрома. Низкая концентрация магния в сыворотке крови связана с субъективной тревогой [82]. Следовательно, прием препаратов, в составе которых есть магний, может ослаблять симптомы тревоги. H.B. Boyle et al. [82] провели систематический обзор по эффективности приема комплексных препаратов с магнием. Было показано положительное влияние от приема магния на субъективные показатели тревоги и стресса в тревожно-уязвимых группах, к одной из которых можно отнести пациенток с симптомами климактерия. Таким образом, прием магния способствует устранению психоэмоциональных расстройств: плаксивости, раздражительности, тревожности, повышает жизненный тонус и эмоциональный фон.

И совсем не лишним компонентом комплексной БАД Хепиклим® является экстракт мелиссы лекарственной. M. Shirazi M. et al. [82, 83] из Тегеранского университета медицинских наук оценивали эффекты лекарственных растений, в т. ч. и мелиссы. Они проводили двойное слепое контролируемое исследование, в которое были включены 60 женщин постменопаузального возраста, страдающих нарушениями сна. Рандомизированные группы получали разное лечение, в т. ч. одна группа женщин получала мелиссу 600 мг. В группе пациенток, получавших мелиссу, все пациентки отмечали улучшение качества сна. Именно по причине наличия нарушений в психоэмоциональном состоянии в период менопаузы и с целью восстановления сна был сделан вывод, что экстракт мелиссы лекарственной может быть рекомендован для терапии нарушений сна у женщин в период перименопаузального перехода и в постменопаузе. Экстракт мелиссы лекарственной нормализует психоэмоциональное состояние и восстанавливает сон, это совсем не лишнее в составе БАД Хепиклим®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI в. рекомендации по терапии МГТ пациенткам в период перименопаузального перехода и в менопаузе – распространенная стратегия, направленная на коррекцию показателей здоровья женщины. Гормональная терапия оптимальна для назначения. Этот факт подтвержден большим числом научных исследований, и рекомендации по назначению закреплены в мировых гайдлайнах. Тем не менее МГТ нужна не всем женщинам по совокупности ряда причин, упомянутых в статье. Задача врача – донести до пациентки весь перечень возможных препаратов для терапии симптомов климактерия, обсуждать каждый пункт с пациенткой и в итоге выбрать оптимальный лекарственный препарат для длительного приема. Рекомендации по приему БАД на основе изофлавонов сои женщинам с симптомами климактерия имеют место быть наравне с МГТ. БАД Хепиклим® рекомендован для длительного приема группе женщин, кому противопоказана МГТ, или пациентка отказывается от гормонального лечения по своим убеждениям. Также БАД Хепиклим® может быть назначена в качестве альтернативной терапии у женщин с симптомами климактерия.

Приведенные данные, несомненно, позволяют обосновать использование комплексов с фитоэстрогенами для коррекции умеренно выраженных вазомоторных симптомов и отсрочить назначение МГТ.

Клинические исследования в этом направлении продолжаются, несмотря на трудности в стандартизации и дизайне исследований, оценке доз изофлавонов, назначаемых клиницистами, и воздействию дополнительных компонентов препаратов на организм женщин, но сделать общие выводы о их положительном влиянии возможно.



Поступила / Received 02.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023
Принята в печать / Accepted 21.08.2023

Список литературы / References

- El Hajj A, Wardy N, Haidar S, Bourgi D, Haddad ME, Chammas DE et al. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230515>.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, Kagawa-Singer M. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med*. 2001;52(3):345–356. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(00\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00147-7).
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
- Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Каппушева ЛМ. Постменопауза. Физиология и патология. *Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии*. 1998;(2):45–49. Режим доступа: <https://medport.info/akusherstvo-i-ginekologiya/postmenopauza-fiziologiya-i-patologiya.html>.
- Savelieva GM, Breusenko VG, Kappusheva LM. Postmenopause. Physiology and pathology. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherstva i Ginekologii*. 1998;(2):45–49. (In Russ.) Available at: <https://medport.info/akusherstvo-i-ginekologiya/postmenopauza-fiziologiya-i-patologiya.html>.
- Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>.
- Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>.
- Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ВН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. *Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/menopauzalnaya-gormonoterapiya.pdf>.
- Сапрыкина ЛВ, Нариманова МР, Ибрагимова ДМ. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2020;(3):189–193. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klimaktericheskiy_sindrom_Nutricevticheskiy_podhod_k_lecheniyu/?ysclid=ln1qe2by60154001188.
- Saprykina LV, Narimanova MR, Ibragimova DM. Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;(3):189–193. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klimaktericheskiy_sindrom_Nutricevticheskiy_podhod_k_lecheniyu/?ysclid=ln1qe2by60154001188.
- Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):585–597. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>.
- Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2018;25(11):1354–1361. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001239>.
- van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas*. 2015;80(2):140–147. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.11.016>.
- Юренева СВ, Аверкова ВГ. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
- Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
- Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>.
- Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>.
- Юренева СВ, Ермакова ЕИ, Глазунова АВ. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):138–144. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>.
- Yureneva SV, Ermakova EI, Glazunova AV. Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guidelines). *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(5):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>.
- Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ*. 2014;349:g4531. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4531>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, Ермакова ЕИ и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.; 2021. 86 с. <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
- Хашукова АЗ, Дмитрашко ТЕ, Носова ЛА, Маркова ЭА, Оверко АВ. Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(16):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.
- Khshukoeva AZ, Dmitrashko TY, Nosova LA, Markova EA, Overko AV. Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.
- Ward K, Deneris A. An Update on Menopause Management. *J Midwifery Womens Health*. 2018;63(2):168–177. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12737>.
- Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. <https://doi.org/10.7573/dic.212551>.
- Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:564781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>.
- Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101577. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101577>.
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
- Кузнецова ИВ. Применение фитостероидов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(10):182–188. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10>.
- Kuznetsova IV. The use of phytoestrogens to improve quality of life and to preserve health in women during the menopausal transition and postmenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(10):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10>.
- Овсянникова ТВ, Макаров ИО, Куликов ИА. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(3):26–29. https://www.gynecology.su/jour/article/view/22/0?locale=ru_RU.
- Ovsyannikova TV, Makarov IO, Kulikov IA. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(3):26–29. (In Russ.) Режим доступа: https://www.gynecology.su/jour/article/view/22/0?locale=ru_RU.
- Доброхотова ЮЭ, Сапрыкина ЛВ. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Медицинский совет*. 2017;(2):88–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.
- Dobrokhotova YE, Saprykina LV. Tofisopam: prospects for non-hormonal therapy of neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4:65. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>.
- Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:2515690X19829380. <https://doi.org/10.1177/2515690X19829380>.
- Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>.
- Křizová L, Dadáková K, Kašparová J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
- Rietjens ILMC, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
- Rowe JJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*. 2021;24(1):57–63. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1863356>.
- Li H, Jia E, Jiao J. Phytoestrogens in NAFLD: Potential Mechanisms of Action. *Horm Metab Res*. 2020;52(2):77–84. <https://doi.org/10.1055/a-1089-7710>.
- Krishnan V, Heath H, Bryant HU. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam Horm*. 2000;60:123–147. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(00\)60018-3](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(00)60018-3).
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estro-

- gen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252–4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>.
39. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>.
 40. Lamlerkittikul S, Chandeying V. Efficacy and safety of Pueraria mirifica (Kwao Kruea Khao) for the treatment of vasomotor symptoms in perimenopausal women: Phase II Study. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(1):33–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14971532>.
 41. Ших ЕВ, Гребенщикова ЛЮ. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(13):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>. Shikh EV, Grebenshchikova LY. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
 42. Тихомиров АЛ, Казенасhev ВВ, Юдина ТА. Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений. *Медицинский совет*. 2016;(12):102–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>. Tikhomirov AL, Kazenashev VV, Yudina TA. Contemporary nonhormonal correction of the menopausal disturbances. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(12):102–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.
 43. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
 44. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>.
 45. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007;10(3):197–214. <https://doi.org/10.1080/13697130601181486>.
 46. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):1–12. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_1.
 47. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(9):1084–1097. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800552>.
 48. Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2010;17(3):660–666. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464785>.
 49. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD001395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>.
 50. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, Woods NF. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas*. 2014;78(4):263–276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.007>.
 51. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):203–207. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.593671>.
 52. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med*. 2010;31(6):468–477. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.003>.
 53. Basu P, Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1648–1666. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.100>.
 54. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, Atkin SL. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
 55. Gencel VB, Benjamin MM, Bahou SN, Khalil RA. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12(2):149–174. <https://doi.org/10.2174/138955712798995020>.
 56. Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(3):243–248. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60033-9](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60033-9).
 57. Zhang X, Gao YT, Yang G, Li H, Cai Q, Xiang YB et al. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1367–1375. <https://doi.org/10.1093/ije/dys130>.
 58. Benkhedda K, Boudraut C, Sinclair SE, Marles RJ, Xiao CW, Underhill L. Health Canada's Proposal to Accept a Health Claim about Soy Products and Cholesterol Lowering. *Int Food Risk Anal J*. 2014;4:33. <https://doi.org/10.5772/59675>.
 59. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, Atkin SL. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
 60. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(Suppl 1):423S–430S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071464>.
 61. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>.
 62. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):427–430. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1152240>.
 63. Филиппова ОВ. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(22):30–36. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36>. Filippova OV. Phytoestrogens: Prospects of Use. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(22):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36>.
 64. Балан ВЕ, Рафаэлян ИВ, Ковалева ЛА. Фитоэстрогены: терапевтические возможности. *Медицинский совет*. 2012;(7):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048137>. Balan VE, Rafaelian IV, Kovaleva LA. Phytoestrogens and their therapeutic potential. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(7):16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048137>.
 65. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе. *РМЖ*. 2018;26(5(II)):37–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_klimaktericheskikh_rasstroystv_vmenopauze. Radzinsky VE, Ordiansky IM. Treatment of climacteric disorders in menopause. *RMJ*. 2018;26(5(II)):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_klimaktericheskikh_rasstroystv_vmenopauze.
 66. Юренева СВ, Ильина ЛМ. Эффективность и безопасность альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов в свете последних доказательных данных. *Медицинский совет*. 2015;(XX):14–19. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/466>. Yureneva SV, Ilyina LM. The efficacy and safety of alternative treatments for menopausal symptoms in light of recent evidence. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(XX):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/466>.
 67. Тарасова МА, Ярмолинская МИ. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. СПб.: Издательство Н-Л; 2011. 64 с. Режим доступа: <https://www.rulit.me/books/principiy-individualnogo-vybora-gormonalnoj-zamestitelnoj-terapii-v-peri-i-postmenopauze-read-300926-1.html?ysclid=ln1u8d575w626298355>.
 68. Смирнова Т. В., Бриль Ю. А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. *Протективное действие изофлавонов на молочную железу: информационный бюллетень*. М.: StatusPraesens; 2016. 16 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
 69. Хамошина М. Б., Бриль Ю. А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens; 2016. 20 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/bitrix/templates/presens-index/assets/files/Брошюры/Менопаузальные%20расстройства%20вариативность%20терапевтических%20подходов.pdf>.
 70. O'Connor DL, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S et al. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(6):508–554.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.01.001>.
 71. Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H. Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. *Nutrients*. 2016;8(11):725. <https://doi.org/10.3390/nu8110725>.
 72. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Folate and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev*. 2015;22:9–19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.005>.
 73. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:211–239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nu-071715-050947>.
 74. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561–570. <https://doi.org/10.3233/JAD-171042>.
 75. Enneman AW, Swart KM, Zillikens MC, van Dijk SC, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM et al. The association between plasma homocysteine levels and bone quality and bone mineral density parameters in older persons. *Bone*. 2014;63:141–146. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.03.002>.
 76. Yang J, Hu X, Zhang Q, Cao H, Wang J, Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51(3):376–382. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.024>.

77. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(1):50–59. <https://doi.org/10.1177/0891988716673466>.
78. Milart P, Woźniakowska E, Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
79. Kim YA, Kim KM, Lim S, Choi SH, Moon JH, Kim JH et al. Favorable effect of dietary vitamin C on bone mineral density in postmenopausal women (KNHANES IV, 2009): discrepancies regarding skeletal sites, age, and vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2329–2337. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3138-6>.
80. Vijayakumar TM, Pavitra K, Muthunaryanan L. Comparative assessment of methylcobalamin and ascorbic acid on cognitive function in post-menopausal women – A randomized, double-blind trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017;8:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.006>.
81. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress – A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(5):429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
82. Shirazi M, Saedi N, Shariat M, Azadi F, Davari Tanha F. Comparison of melissa with citalopram and placebo in treatment of sleep disorders in menopausal women: clinical trial. *Tehran Univ Med J.* 2016;74(8):562–568. Available at: <http://tums.ac.ir/article-1-7747-en.html>.
83. Shirazi M, Jalalian MN, Abed M, Ghaemi M. The Effectiveness of Melissa Officialis L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(2):126–130. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721857>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.З. Хашукоева, А.Э. Маркова, М.В. Бурденко

Написание текста – А.З. Хашукоева, А.Э. Маркова

Обзор литературы – А.Э. Маркова, Л.А. Носова

Перевод на английский язык – А.М. Соловьева, Е.А. Лукьянова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.З. Хашукоева

Contribution of authors:

Concept of the article – Asiyat Z. Khashukoeva, Eleonora A. Markova, Marina V. Burdenko

Text development – Asiyat Z. Khashukoeva, Eleonora A. Markova

Literature review – Eleonora A. Markova, Lilia A. Nosova

Translation into English – Anna M. Solovyova, Ekaterina A. Lukyanova

Approval of the final version of the article – Asiyat Z. Khashukoeva

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk05@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0304-490>; bmv-0306@rambler.ru

Носова Лилия Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia0@mail.ru

Соловьева Анна Михайловна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; annasol02@yandex.ru

Лукьянова Екатерина Анатольевна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-1229-3671>; yekaterina.lukyanova.99@bk.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk05@mail.ru

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Marina V. Burdenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0304-490>; bmv-0306@rambler.ru

Lilia A. Nosova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia0@mail.ru

Anna M. Solovyova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; annasol02@yandex.ru

Ekaterina A. Lukyanova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1229-3671>; yekaterina.lukyanova.99@bk.ru

Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов, участвующих в костном ремоделировании

Э.А. Майлян¹, Д.А. Лесниченко^{1✉}, lesnichenko.da@yandex.com, Е.С. Джеломанова², Н.А. Резниченко³, А.С. Прилуцкий¹, А.Э. Багрий¹, О.А. Трунова¹, Е.В. Прохоров¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 14

³ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4

Резюме

Введение. Проблема ранних проявлений климактерического синдрома обусловлена высокой распространенностью среди женщин в постменопаузе, широким спектром клинических проявлений, резким снижением качества жизни, не всегда достаточной эффективностью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при наличии ограничений на ее проведение.

Цель. Оценить динамику клинических проявлений климактерического синдрома и определить патогенетические эффекты препарата витамина D при использовании его в комплексе с МГТ у женщин раннего постменопаузального возраста с климактерическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 154 женщины, из которых 81 характеризовалась наличием клинических проявлений климактерического синдрома. Все женщины с климактерическим синдромом в течение 6 месяцев получали МГТ препаратом эстрадиола и дидрогестерона, при этом 39 женщин дополнительно также принимали препарат витамина D. До и после терапии у пациентов с климактерическим синдромом проводилась оценка распространенности симптомов шкалы Грина. В сыворотке крови всех женщин определяли концентрации 25(OH)D, остеопротегерина (OPG) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL).

Результаты и обсуждение. Использование МГТ женщинами с климактерическим синдромом приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов шкалы Грина ($p < 0,05$). При этом уменьшение частоты регистрации отдельных жалоб обнаруживается только в группе женщин, которые наряду с МГТ получали препарат витамина D ($p < 0,05$). Прием препарата витамина D сопровождается нарастанием исходно сниженных его сывороточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,001$). Добавление холекальциферола в комплексную терапию климактерического синдрома обеспечивает нормализацию уровня RANKL за счет снижения его продукции в динамике лечения ($p < 0,05$). Уменьшение концентрации RANKL в ответ на комплексный прием гормонального препарата и холекальциферола обусловило к концу терапии более высокие значения индекса OPG/RANKL в основной группе, чем у женщин группы сравнения ($p < 0,01$).

Выводы. Полученные эффекты препарата витамина D при назначении его в комплексе с менопаузальной гормонотерапией (снижение частоты симптомов климактерического синдрома, уменьшение исходно повышенных уровней RANKL) свидетельствуют о целесообразности его использования в лечении ранних проявлений климактерического синдрома.

Ключевые слова: климактерический синдром, постменопауза, шкала Грина, витамин D, остеопротегерин, RANKL

Для цитирования: Майлян ЭА, Лесниченко ДА, Джеломанова ЕС, Резниченко НА, Прилуцкий АС, Багрий АЭ, Трунова ОА, Прохоров ЕВ. Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов, участвующих в костном ремоделировании. *Медицинский совет.* 2023;17(15):134–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-369>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling

Eduard A. Maylyan¹, Denis A. Lesnichenko^{1✉}, lesnichenko.da@yandex.com, Ekaterina S. Dzhelomanova², Natalia A. Reznichenko³, Aleksandr S. Prilutskii¹, Andrey E. Bagriy¹, Olga A. Trunova¹, Evgeniy V. Prokhorov¹

¹ Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia

² Donetsk Clinical Territorial Medical Association; 14, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia

³ Medical Academy named after S.I. Georgievsky Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 4, Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia

Abstract

Introduction. The problem of early manifestations of menopausal syndrome is due to the high prevalence among postmenopausal women, a wide range of clinical manifestations, a sharp decrease in the quality of life, not always sufficient effectiveness of menopausal hormone therapy (MHT) in the presence of restrictions on its use.

The aim. To evaluate the dynamics of clinical manifestations of menopausal syndrome and to determine the pathogenetic effects of vitamin D preparation when used in combination with menopausal hormone therapy in women of early postmenopausal age with menopausal syndrome.

Materials and methods. 154 women were examined, of which 81 were characterized by the presence of clinical manifestations of menopausal syndrome. All women with menopausal syndrome received menopausal hormone therapy with estradiol and didrogestosterone drug for 6 months, while 39 women additionally also took the vitamin D drug. Before and after therapy in patients with menopausal syndrome, the prevalence of symptoms of the Green scale was assessed. Concentrations of 25(OH) D, osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) were determined in the blood serum of all women.

Results and discussion. The use of MHT by women with menopausal syndrome leads to a decrease in the frequency of registration of a number of symptoms of the Green scale ($p < 0.05$). At the same time, a decrease in the frequency of registration of individual complaints is found only in the group of women who, along with MHT, received a vitamin D preparation ($p < 0.05$). Taking the vitamin D preparation is accompanied by an increase in its initially reduced serum concentrations to normal values ($p < 0.001$). The addition of cholecalciferol to the complex therapy of menopausal syndrome ensures the normalization of RANKL levels by reducing its production in the dynamics of treatment ($p < 0.05$). A decrease in the concentration of RANKL in response to the complex intake of a hormonal drug and cholecalciferol caused higher OPG/RANKL index values in the basic group by the end of therapy than in women of the comparison group ($p < 0.01$).

Conclusions. The obtained effects of vitamin D preparation when prescribed in combination with menopausal hormone therapy (reduction of the frequency of symptoms of menopausal syndrome, reduction of initially elevated levels of RANKL) indicate the expediency of its use in the treatment of early manifestations of menopausal syndrome.

Keywords: menopausal syndrome, postmenopause, Green scale, vitamin D, osteoprotegerin, RANKL

For citation: Maylyan EA, Lesnichenko DA, Dzhelomanova ES, Reznichenko NA, Prilutskii AS, Bagriy AE, Trunova OA, Prokhorov EV. The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):134–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-369>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический синдром (КС) является совокупностью обменно-эндокринных, вегетативно-сосудистых и психических нарушений, возникающих в результате угасания гормональной функции яичников на фоне общего старения организма, резко снижающих качество жизни и выступающих в качестве предикторов широкого спектра более поздних нарушений, таких как сердечно-сосудистые и обменно-метаболические [1].

Типы нарушений, характеризующих ранний период КС, представлены вазомоторными симптомами (ВМС), наиболее частыми проявлениями которых являются приливы [2], и эмоционально-психическими симптомами, к которым относятся депрессивные состояния, раздражительность, нарушение сна и др. [3].

В этиологии приливов важную роль отводят как скорости снижения уровня эстрогенов, так и ряду других факторов нарушения механизмов терморегуляции гипоталамусом [4]. Следует отметить, что частоту и тяжесть ранних клинических проявлений КС ряд авторов также связывают с наличием у женщин выраженного системного воспаления. В частности, наличие приливов в постменопаузальном периоде сопровождается повышением концентраций провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , -8, фактора некроза опухолей- α (TNF- α) [5, 6].

Существуют также данные, что член семейства факторов некроза опухоли – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), помимо ключевого значения в возникновении позднего симптома постменопаузы – остеопороза, играет важную роль и в терморегуляции [7], в связи с чем отдельные исследователи рассматривают его как новый биомаркер вазомоторных симптомов во время менопаузы [8]. Также клинические исследования ряда авторов указывают на роль воспаления или увеличения количества воспалительных молекул в возникновении депрессии [9, 10]. В исследовании L. Guo et al. в 2018 г. было установлено, что уровни воспалительных факторов (С-реактивный белок, IL-6, TNF- α) в сыворотке периферической крови женщин в перименопаузе с депрессией были значительно выше, чем в группе лиц без депрессии [11].

Для уменьшения симптомов КС в настоящее время наиболее эффективным вариантом является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [12]. Однако использование ее у женщин в постменопаузе не всегда позволяет достичь нивелирования симптомов КС и связано с повышенным риском рака молочной железы и противопоказано женщинам, перенесшим рак молочной железы [13, 14].

Одним из малоисследованных направлений в купировании ранних проявлений климактерического синдрома

является использование витамина D, дефицит которого связан с клиническими проявлениями климактерического синдрома [15]. При этом существует большое число исследований, посвященных использованию препаратов витамина D в терапии поздних проявлений КС, в первую очередь остеопороза [16], а также вагинальной атрофии [17], сердечно-сосудистых заболеваний [18], метаболического синдрома [19]. Вместе с тем сведения о влиянии витамина D на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [20, 21].

Цель исследования – оценить динамику клинических проявлений КС и сывороточные уровни остеопротегерина (OPG) и RANKL при использовании препарата витамина D в комплексе с МГТ у женщин раннего постменопаузального возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Все женщины, участвовавшие в исследовании, предоставляли письменное добровольное информированное согласие. На этапе предварительного отбора все обследованные были ознакомлены с целью и характером исследования и проинформированы по всем интересующим аспектам. Работа проведена в соответствии со всеми этическими требованиями, предъявляемыми к научным работам. На выполнение исследования было получено разрешение комитета по биоэтике ГОУ ВПО ДОННМУ имени М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021).

При отборе пациентов в исследование руководствовались критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 48–57 лет, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 мес.) продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие аутоиммунной (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит), эндокринной патологии (сахарный диабет, заболевания щитовидной и паращитовидных желез), метаболических расстройств (ожирение); хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит, остеоартрит); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.).

На начальном этапе для изучения связи климактерического синдрома с содержанием 25(OH)D в сыворотке крови все обследованные женщины (n = 154) были распределены по сывороточному содержанию 25(OH)D на 2 группы: норма и недостаточность (20 нг/мл и более) – 71 женщина, дефицит (ниже 20 нг/мл) – 83 женщины.

На следующем этапе для оценки клинической и патогенетической эффективности различных схем терапии

154 лица, принявших участие в исследовании, были распределены в 3 группы. 73 женщины, которые характеризовались отсутствием клинических проявлений климактерического синдрома, составили контрольную группу. Остальные пациенты (n = 81) с наличием клинических проявлений КС образовали еще 2 группы, равноценные по клиническим и лабораторным показателям. Первая группа (группа сравнения, n = 42) получала в течение 6 мес. МГТ препаратом, содержащим 1,03 мг эстрадиола гемигидрата, что соответствует содержанию эстрадиола 1 мг, и 10 мг дидрогестерона. Препарат 1/10 женщины обеих групп принимали внутрь ежедневно в непрерывном режиме по 1 таблетке в сут. примерно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. В первые 14 дней ежедневно принимались таблетки, содержащие 1 мг эстрадиола, а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 таблетке, содержащей 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Сразу после окончания 28-дневного цикла пациенты начинали следующий цикл приема препарата. Во вторую группу (основная группа, n = 39) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу лечения препаратом эстрадиола и дидрогестерона 1/10 был назначен прием препарата холекальциферола в виде мягких желатиновых капсул, содержащих 4000 МЕ (0,10 мг) или 10000 МЕ (0,25 мг) холекальциферола. Если сывороточное содержание 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) перед началом терапии у женщины оценивалось как нормальное (30 нг/мл и более), пациенты принимали 1 раз в нед. поддерживающую дозу холекальциферола 10 000 МЕ. В случае наличия недостаточности содержания витамина D в сыворотке крови (от 20 до 29 нг/мл), женщины в течение 4 нед. принимали по насыщающей схеме по 8000 МЕ ежедневно, а затем переходили на поддерживающую дозу. В случае наличия дефицита содержания витамина D в сыворотке крови (≤ 20 нг/мл), длительность приема насыщающей дозы витамина по 8000 МЕ ежедневно составляла 8 нед., после чего продолжался прием препарата в поддерживающей дозировке.

По истечении 6 мес. описанного лечения повторно было обследовано 66 пациентов. Из них 36 женщин входили в группу сравнения, 30 женщин – в основную группу.

Все женщины с подтвержденным КС проходили анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина [22]. Данная шкала состоит из 21 вопроса, которые позволяют оценить состояние женщины по четырем разделам: психосоциальная сфера (1–11-й вопросы), соматические симптомы (12–18-й вопросы), вазомоторные симптомы (19–20-й вопросы) и сексуальная сфера (21-й вопрос). Степень тяжести каждого симптома шкалы оценивали по 4-балльной системе: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – слабое проявление симптома, 2 балла – умеренное проявление симптома и 3 балла – тяжелое проявление симптома.

Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови.

Содержание 25(OH)D определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), концентрации остеопротегерина и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB – с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием электронной таблицы «Microsoft Excel» и статистических пакетов программ MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) и «MedStat» V 5.2. Описательная статистика включала расчет медианы, 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Сравнения двух независимых выборок проводили с помощью теста Манна – Уитни, а двух связанных – Т-критерия Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с использованием рангового однофакторного анализа Крускала – Уоллиса, а в случае выявления статистически значимых различий для парных сравнений применяли критерий Данна. Для сравнения частот признака в 2 группах использовали расчет углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частоты регистрации КС в зависимости от содержания витамина D показал наличие достоверного ($p = 0,041$) повышения удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе обследованных с наличием умеренного и тяжелого дефицита 25(OH)D. Частота регистрации КС в данной группе составила $60,7 \pm 5,3\%$, в то время как среди женщин с нормальным сывороточным содержанием 25(OH)D или недостаточностью его клинические проявления климактерического синдрома регистрировались у $42,9 \pm 5,9\%$ обследованных. Следует также отметить, что при обследовании женщин с наличием клинических проявлений КС, нами была выявлена отрицательная корреляционная связь содержания 25(OH)D с выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($r_s = -0,254$; $p = 0,0220$), а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($r_s = -0,295$; $p = 0,0076$). Кроме того, зарегистрирована тенденция отрицательной корреляции уровня витамина D с суммарной выраженностью вазомоторных симптомов ($r_s = -0,187$; $p = 0,0950$).

В то же время уровень 25(OH)D в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома достоверно не отличался ($p = 0,351$) от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе обследованных женщин без КС (табл. 1). Также было установлено, что наличие климактерического синдрома в период ранней менопаузы имело ассоциацию с изменениями цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG. Так, в группе обследованных лиц, предъявлявших жалобы

● **Таблица 1.** Уровни исследуемых лабораторных показателей среди женщин с климактерическим синдромом перед началом менопаузальной гормонотерапии

● **Table 1.** The levels of the studied laboratory parameters among women with menopausal syndrome before starting menopausal hormone therapy

Показатель	Контрольная группа (n = 73)	Женщины с КС (n = 81)	p
25(OH)D, нг/мл	20,60 [13,53; 26,34]	19,12 [11,99; 26,39]	0,351
RANKL, пг/мл	2,6 [1,8; 3,5]	3,1 [2,4; 4,4]	0,017
OPG, пг/мл	77,0 [66,4; 93,0]	75,2 [62,1; 88,3]	0,251
OPG/RANKL	26,6 [21,0; 44,3]	23,1 [15,2; 33,0]	0,019

на симптомы, характерные для КС, значения медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации RANKL достоверно ($p = 0,017$) превышали аналогичные показатели, зарегистрированные среди женщин контрольной группы. Проведенный нами анализ сывороточной концентрации остеопротегерина показал, что наличие климактерического синдрома достоверно не влияло на значения цитокина, одной из функций которого является способность ингибировать остеокластогенез ($p = 0,251$). В то же время КС у женщин сопровождался значимым снижением показателя соотношения концентрации в сыворотке крови OPG и RANKL ($p = 0,019$).

Нами также были зарегистрированы корреляционные связи сывороточного уровня RANKL с отдельными клиническими показателями КС. В частности, содержание RANKL продемонстрировало достоверную прямую корреляцию с общей суммой баллов по шкале Грина ($r_s = 0,415$; $p = 0,0001$), а также суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($r_s = 0,390$; $p = 0,0003$) и вазомоторных симптомов ($r_s = 0,397$; $p = 0,0002$). Кроме того, зарегистрирована тенденция отрицательной корреляции уровня сывороточного содержания RANKL с содержанием в сыворотке витамина D ($r_s = -0,189$; $p = 0,0918$).

Использование МГТ привело к снижению частоты регистрации ряда симптомов КС как в группе с изолированным приемом гормональных препаратов, так и в группе с использованием комплекса МГТ и холекальциферола (табл. 2). В частности, изолированное использование МГТ обусловило достоверное снижение удельного веса женщин, предъявляющих жалобы на нарушения сна, чувство недовольства или депрессию, головные боли и ночную потливость, а также вазомоторные симптомы в целом ($p < 0,05$). В свою очередь, МГТ в комплексе с препаратом холекальциферола сопровождалась ($p < 0,05 - < 0,01$) не только снижением частоты вышеперечисленных симптомов, но и значимым уменьшением частоты регистрации жалоб на чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе женщин зарегистрирована тенденция ($p < 0,1$) к снижению частоты потери интереса ко многим вещам.

- **Таблица 2.** Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии
- **Table 2.** The frequency of symptoms on the Green scale among women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy

Номер и наименование симптома	Группа сравнения					Основная группа				
	До лечения (n = 42)		После лечения (n = 36)		Р	До лечения (n = 39)		После лечения (n = 30)		Р
	Абс	%	Абс	%		Абс	%	Абс	%	
1. Быстрое или сильное сердцебиение	3	7,1	1	2,8	0,720	3	7,7	1	3,3	0,952
2. Чувство напряженности, нервозности	23	54,8	15	41,7	0,355	21	53,8	8	26,7	0,043
3. Нарушения сна	32	76,2	18	50,0	0,032	30	76,9	15	50,0	0,041
4. Возбудимость	8	19,0	5	13,9	0,757	6	15,4	3	10,0	0,765
5. Приступы тревоги, паники	23	54,8	15	41,7	0,355	23	59,0	9	30,0	0,033
6. Трудности в концентрации внимания	12	28,6	8	22,2	0,705	15	38,5	9	30,0	0,633
7. Чувство усталости или недостатка энергии	22	52,4	16	44,4	0,640	30	76,9	15	50,0	0,041
8. Потеря интереса ко многим вещам	22	52,4	16	44,4	0,640	12	30,8	3	10,0	0,067
9. Чувство недовольства или депрессия	32	76,2	18	61,1	0,032	31	79,5	12	40,0	0,002
10. Плаксивость	5	11,9	2	5,6	0,557	4	10,3	1	3,3	0,518
11. Раздражительность	27	64,3	16	44,4	0,130	25	64,1	12	43,3	0,144
12. Чувство головокружения или обморок	17	40,5	11	30,6	0,499	18	46,2	8	26,7	0,160
13. Давление или напряжение в голове, теле	13	31,0	8	22,2	0,544	17	43,6	9	30,0	0,366
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	5	11,9	3	8,3	0,889	10	25,6	5	16,7	0,544
15. Головные боли	35	83,3	21	58,3	0,030	35	89,7	17	56,7	0,005
16. Мышечные и суставные боли	7	16,7	3	8,3	0,444	10	25,6	6	20,0	0,796
17. Слабость в руках или ногах	12	28,6	8	22,2	0,705	13	33,3	6	20,0	0,336
18. Затрудненное дыхание	10	23,8	5	13,9	0,409	3	7,7	2	6,7	0,765
19. Приливы	28	66,7	19	52,8	0,311	31	79,5	14	46,7	0,011
20. Ночная потливость	26	61,9	13	36,1	0,043	26	66,7	11	36,7	0,027
21. Потеря интереса к сексу	10	23,8	7	19,4	0,850	11	28,2	6	20,0	0,612
Наличие симптомов психосоциальной сферы	42	100,0	36	100,0	1,000	39	100,0	28	93,3	0,361
Наличие соматических симптомов	42	100,0	32	88,9	0,171	37	94,9	25	83,3	0,246
Наличие вазомоторных симптомов	34	81,0	20	55,6	0,032	35	89,7	19	63,3	0,021
ВСЕГО	42	100,0	36	100,0	1,000	39	100,0	30	100,0	1,000

Примечание. Группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ; основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D.

Сочетание МГТ с терапией дефицита витамина D привело к закономерному повышению сывороточного содержания 25(ОН)D (рис. 1).

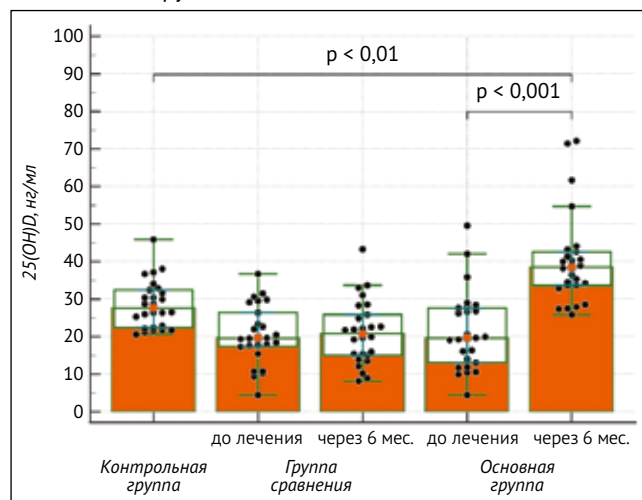
Если в группе женщин, принимавших только МГТ сывороточные уровни витамина D не изменялись, составив до и после терапии 19,01 [13,23; 23,41] и 19,80 [14,41; 26,31] нг/мл соответственно, то сочетание МГТ с приемом холекальциферола обеспечило достоверный ($p < 0,001$) рост концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови с 19,12

[11,74; 26,70] нг/мл до уровня 37,30 [33,59; 41,05] нг/мл, который значимо ($p < 0,01$) превысил показатель контрольной группы, составивший 20,60 [13,53; 26,34] нг/мл.

Изменение концентраций RANKL в сыворотке крови на фоне МГТ характеризовалось достоверным снижением исходно повышенных значений цитокина только в случае сочетания гормонотерапии с приемом витамина D (рис. 2). Так, уровень RANKL до проведения МГТ в комплексе с приемом холекальциферола был равен

● **Рисунок 1.** Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

● **Figure 1.** Levels of 25(OH)D in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

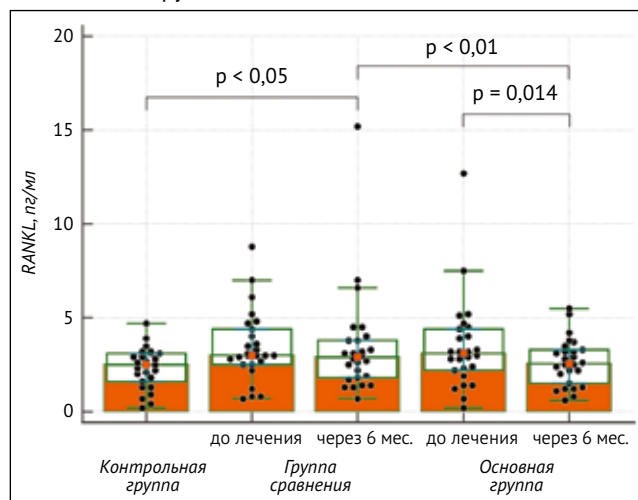
3,2 [2,3; 4,7] пг/мл, а спустя 6 мес. терапии снизился до значений 2,5 [1,2; 3,2] пг/мл ($p = 0,014$). Концентрации же данного маркера до и после изолированной МГТ (3,0 [2,5; 4,3] пг/мл и 3,3 [2,6; 4,8] пг/мл соответственно) свидетельствуют об отсутствии влияния проводимой терапии на продукцию цитокина ($p > 0,05$). Следует также отметить, что через 6 мес. МГТ значение медианы концентрации RANKL в группе сравнения достоверно превышало аналогичный показатель контрольной группы, составлявший 2,6 [1,8; 3,5] пг/мл ($p < 0,05$), а также основной группы ($p < 0,01$).

Изолированный прием гормональных препаратов не сопровождался изменениями сывороточного уровня OPG (рис. 3). При значениях данного цитокина до начала терапии 76,4 [62,7; 88,4] пг/мл содержание его через 6 мес. было равно 72,9 [66,5; 88,6] пг/мл. Установленные к концу лечения концентрации OPG существенно не отличались ни от исходного показателя ($p > 0,05$), ни от показателя контрольной группы, равного 77,0 [66,4; 93,0] пг/мл ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась и в основной группе – включение в схему лечения холекальциферола сопровождалось динамикой содержания OPG со значений 74,0 [58,2; 88,3] пг/мл до уровня 76,2 [66,3; 94,7] пг/мл.

Анализ значений индекса OPG/RANKL показал отсутствие их значимых изменений в динамике лечения у женщин обеих анализируемых групп (рис. 4). Величина соотношения OPG/RANKL после 6 мес. изолированной гормонотерапии была равна 21,7 [15,6; 35,1] против 22,4 [17,2; 31,7] перед началом лечения ($p > 0,05$). В свою очередь, показатели указанного индекса до и после МГТ в комплексе с приемом холекальциферола были равны 24,6 [12,9; 36,2] и 31,4 [26,1; 51,7] ($p > 0,05$). Достигнутые в процессе гормональной терапии значения в группе

● **Рисунок 2.** Уровни RANKL в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

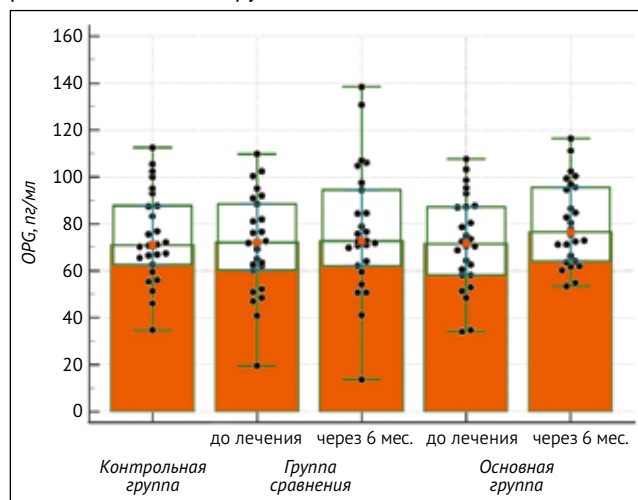
● **Figure 2.** Levels of RANKL in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

● **Рисунок 3.** Уровни остеопротегерина в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

● **Figure 3.** Levels of osteoprotegerin in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy

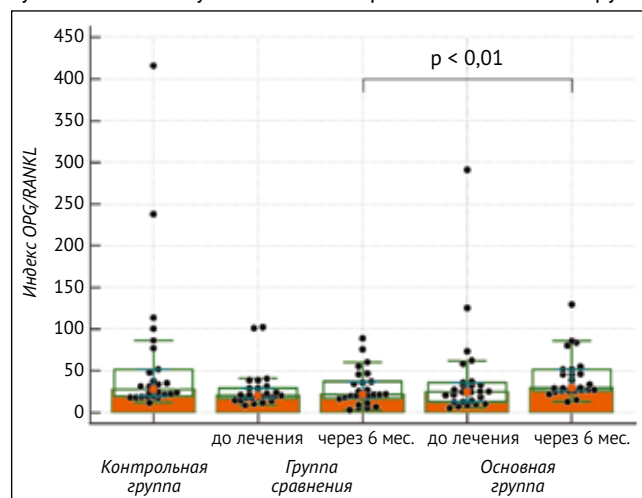


Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

сравнения и основной группе не отличались ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы, составившего 26,6 [21,0; 44,3]. В то же время после проведенной терапии значения индекса OPG/RANKL в основной группе достоверно ($p < 0,01$) превысили аналогичный показатель женщин группы сравнения.

Таким образом, наличие дефицита витамина D в сыворотке сопровождается повышенной ($p < 0,05$) частотой

● **Рисунок 4.** Индекс OPG/RANKL у женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии
 ● **Figure 4.** The OPG/RANKL index in women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС ($n = 73$); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ ($n = 42/36$); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D ($n = 39/30$).

регистрации клинических проявлений климактерического синдрома, что также подтверждается достоверными отрицательными корреляционными связями уровня 25(OH)D с суммой баллов как в отдельных кластерах шкалы Грина, так и с итоговой суммой баллов указанного опросника ($p < 0,05$ – $p < 0,01$).

При этом сывороточная концентрация RANKL также демонстрирует достоверную ($p < 0,001$ – $p = 0,0001$) связь (положительной направленности) с итоговой суммой баллов шкалы Грина и балльной оценкой отдельных ее кластеров. Регистрируется также тенденция ($p < 0,1$) обратной взаимосвязи сывороточной концентрации RANKL и витамина D.

Использование менопаузальной гормонотерапии вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов и кластеров шкалы Грина ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). При этом необходимо указать, что только в группе, представители которой наряду с МГТ получали препарат витамина D, было отмечено уменьшение частоты регистрации жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы ($p < 0,05$).

Прием препарата витамина D на фоне МГТ сопровождается повышением его сывороточных концентраций до значений, достоверно превышающих аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,01$).

Преимуществом использования холекальциферола в комплексной терапии с МГТ является его способность обеспечивать снижение исходно повышенной продукции RANKL в динамике лечения ($p < 0,05$) до значений, регистрируемых у женщин без симптомов КС. При этом значения индекса OPG/RANKL в динамике лечения значимо не изменялись независимо от используемой терапии. Однако зарегистрированное достоверное снижение

концентрации RANKL в основной группе обусловило более высокие ($p < 0,01$) показатели индекса к концу терапии при использовании холекальциферола, чем в группе сравнения.

Выявленное достоверное повышение удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе женщин с умеренным или тяжелым дефицитом 25(OH)D согласуется с результатами отдельных авторов, свидетельствующих о том, что дефицит витамина D выступает одним из факторов возникновения клинических проявлений климактерического синдрома [23].

При этом выраженность клинических проявлений КС коррелирует также с концентрацией RANKL. Следует отметить, что в доступной литературе свидетельства о влиянии данного цитокина на развитие ранних клинических проявлений климактерия практически отсутствуют, ограничиваясь единичными исследованиями, подтверждающими участие RANKL в возникновении вазомоторных симптомов при менопаузе [7, 8].

Полученные данные о снижении частоты симптомов КС в результате МГТ подтверждаются многочисленными исследованиями других авторов. В частности, указывается, что эстрогены являются наиболее эффективным средством для лечения ВМС [24, 25]. Что касается выявленного снижения частоты депрессии, то сведения об эффективности влияния МГТ на данное проявление КС достаточно противоречивы [26, 27]. Следует подчеркнуть, что влияние МГТ на настроение, а также качество сна у женщин с КС в определенной мере может быть опосредовано через снижение тяжести вазомоторных проявлений [28, 29].

Зарегистрированная более выраженная благоприятная динамика частоты симптомов КС на фоне использования препарата витамина D подтверждается немногочисленными работами о влиянии холекальциферола на ранние симптомы КС. В частности, на фоне приема витамина D как изолированно, так и в комплексе с МГТ было зарегистрировано достоверное снижение выраженности приливов [21], нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, включая нарушения сна, депрессию, тревожность и др. [30, 31].

Выявленное снижение в процессе менопаузальной гормонотерапии сывороточных концентраций RANKL, как медиатора системного воспаления, подтверждается некоторыми исследованиями, зарегистрировавшими снижение уровня отдельных провоспалительных цитокинов на фоне МГТ [32] и отрицательную корреляцию их уровня с сывороточным содержанием эстрадиола [33]. Выявленное снижение RANKL при сочетании МГТ с приемом холекальциферола согласуется с данными о снижении сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов на фоне использования витамина D, в том числе у женщин в постменопаузальный период [34].

Полученные результаты расширяют наши знания об эффектах МГТ как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с приемом холекальциферола, на клиническое течение и патогенетические механизмы КС. Кроме того, сделанные выводы обосновывают целесообразность назначения в клинической

практике препарата холекальциферола при лечении женщин с КС. Прием холекальциферола позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться снижения частоты клинических проявлений КС, уменьшения выраженности системного воспаления. Полученные эффекты витамина D при назначении его в комплексном лечении ранних проявлений КС свидетельствуют о целесообразности его использования, а также необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования методики применения холекальциферола в комплексном лечении КС (использование индивидуального подхода, испытание различных схем приема препарата и т. д.).

ВЫВОДЫ

Использование МГТ женщинами с КС вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов шкалы Грина ($p < 0,05$). При этом уменьшение частоты регистрации

жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы, обнаруживается только в группе женщин, которые наряду с гормональной заместительной терапией получали препарат витамина D ($p < 0,05$).

Прием женщинами с КС препарата витамина D сопровождается нарастанием исходно сниженных его сыровоточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,01$). Преимуществом добавления холекальциферола в комплексную терапию является его способность обеспечивать нормализацию уровня RANKL за счет снижения его продукции в динамике лечения ($p < 0,05$), что обуславливает более высокие ($p < 0,01$) итоговые значения индекса OPG/RANKL в сравнении с изолированным приемом гормонального препарата.



Поступила / Received 17.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023

Принята в печать / Accepted 18.08.2023

Список литературы / References

1. Сметник ВП (ред.). *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопаузальная_гормонотерапия_и_сохранение_здоровья_женщин_в_зрелом_возрасте.pdf.
2. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, Stoykova B, Rea C, Gemmen E, Schultz NM. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021;28(8):875–882. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001793>.
3. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519864009. <https://doi.org/10.1177/1745506519864009>.
4. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmhJMH_7_19.
5. Майлян ЭА, Чурилов АВ, Джеломанова ЕС, Лесниченко ДА. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом. В: *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов*. Луганск, 2022. Выпуск 1, с. 33–41. Режим доступа: https://ecoproblemulug.ucoz.ua/1_169.pdf.
6. Huang WY, Hsin IL, Chen DR, Chang CC, Kor CT, Chen TY, Wu HM. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0184011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184011>.
7. Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(33):9327–9332. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113>.
8. Kalkan R, Altarda M, Tosun O. RANKL is a new Epigenetic Biomarker for the Vasomotor Symptom During Menopause. *Balkan J Med Genet*. 2020;23(1):51–56. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2020-0001>.
9. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res*. 2015;1617:113–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.032>.
10. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(45):16136–16141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>.
11. Guo L, Ren L, Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome. *Exp Ther Med*. 2018;15(5):4436–4440. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5985>.
12. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review. *Arch Iran Med*. 2016;19(2):141–146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838086>.
13. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453–455. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15493-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15493-7).
14. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3576–3582. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1896>.
15. Чурилов АВ, Майлян ЭА, Джеломанова ЕС, Лесниченко ДА. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022;27(2):20–27. Режим доступа: <https://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/389>.
16. Churilov AV, Maylyan EA, Dzhelomanova ES, Lesnichenko DA. Associations of vitamin D deficiency with clinical manifestations of climacteric syndrome. *Medical and Social Problems of Family*. 2022;27(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/389>.
17. Catalano A, Bellone F, Santoro D, Schwarz P, Gaudio A, Basile G et al. Vitamin D Boosts Alendronate Tail Effect on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Nutrients*. 2021;13(6):1878. <https://doi.org/10.3390/nu13061878>.
18. Riazi H, Ghazanfarpour M, Taebi M, Abdolalian S. Effect of Vitamin D on the Vaginal Health of Menopausal Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(3):109–116. <https://doi.org/10.6118/jmm.19194>.
19. Schnatz PF, Jiang X, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Williams M et al. Effects of Calcium, Vitamin D, and Hormone Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):121–129. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001774>.
20. Pérez-López FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820931291. <https://doi.org/10.1177/2042018820931291>.
21. LeBlanc ES, Hedlin H, Qin F, Desai M, Wactawski-Wende J, Perrin N et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: Results of the Women's Health Initiative Trial. *Maturitas*. 2015;81(3):377–383. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.007>.
22. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, Guerra Mde O. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013;74(2):172–178. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.001>.
23. Абусева ЗА, Тетехаева АМ, Хашаева ТК, Гейбатова ЛГ, Алиева ИМ. Особенности менопаузальных расстройств у пациенток с эпилепсией. *Медицинский алфавит*. 2019;2(14):45–46. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14\(389\)-45-46](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-45-46).
24. Абусева ЗА, Тетехаева АМ, Хашаева ТК, Гейбатова ЛГ, Алиева ИМ. Severity of menopausal disorders of patients with epilepsy. *Medical Alphabet*. 2019;2(14):45–46. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14\(389\)-45-46](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-45-46).
25. Озолина ЛА, Савченко ТН, Сафоница МС, Оверко АВ. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2020;(13):84–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.

- Ozoliny LA, Savchenko TN, Safonina MS, Overko AV. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(13):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.
24. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446–455. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1714787>.
 25. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
 26. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Leserman J, Girdler SS. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(3):257–266. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000528>.
 27. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069–1085. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>.
 28. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>.
 29. Cinton D, Lahr BD, Bailey KR, antoro N, Lloyd R, Manson JE et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2018;25(2):145–153. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000971>.
 30. Пестрикова ТЮ, Ячинская ТВ. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Медицинский алфавит*. 2017;4(37):6–9. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/411>.
 31. Ячинская ТВ. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zigbkj>.
 32. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zárate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(2):114–117. <https://doi.org/10.1159/000053005>.
 33. Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4805–4808. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1100>.
 34. Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Cangussu LM, Poloni PF, Spadoto-Dias D, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018;25(8):897–903. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001106>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Э.А. Майлян
 Концепция и дизайн исследования – Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко
 Написание текста – Э.А. Майлян, Д.А. Лесниченко, Е.С. Джеломанова
 Сбор и обработка материала – Е.С. Джеломанова, А.С. Прилуцкий
 Обзор литературы – Э.А. Багрий
 Анализ материала – О.А. Трунова, Е.В. Прохоров
 Статистическая обработка – Е.С. Джеломанова, А.С. Прилуцкий
 Редактирование – Э.А. Багрий
 Утверждение окончательного варианта статьи – Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Eduard A. Maylyan
 Study concept and design – Eduard A. Maylyan, Natalia A. Reznichenko
 Text development – Eduard A. Maylyan, Denis A. Lesnichenko, Ekaterina S. Dzhelomanova
 Collection and processing of material – Ekaterina S. Dzhelomanova, Aleksandr S. Prilutskii
 Literature review – Andrey E. Bagriy
 Material analysis – Olga A. Trunova, Evgeniy V. Prokhorov
 Statistical processing – Ekaterina S. Dzhelomanova, Aleksandr S. Prilutskii
 Editing – Andrey E. Bagriy
 Approval of the final version of the article – Eduard A. Maylyan, Natalia A. Reznichenko

Информация об авторах:

Майлян Эдуард Апетнакович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com

Лесниченко Денис Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>; lesnichenko.da@yandex.com

Джеломанова Екатерина Сергеевна, врач-эндокринолог, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 14; <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>; katty.dzhelomanova@mail.ru

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru

Прилуцкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; aspr@mail.ru

Багрий Андрей Эдуардович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, Донецкий государственный медицинский университет; 283003, Россия, Донецк, пр. Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru

Трунова Ольга Арнольдовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru

Прохоров Евгений Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua

Information about the authors:

Eduard A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com

Denis A. Lesnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Assoc. Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>; lesnichenko.da@yandex.com

Ekaterina S. Dzhelomanova, Endocrinologist, Donetsk Clinical Territorial Medical Association; 14, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>; katya.dzhelomanova@mail.ru

Natalia A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 4, Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru

Aleksandr S. Prilutskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; aspr@mail.ru

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 2, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru

Olga A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Higher Education Organization, Health Management and Epidemiology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru

Evgeniy V. Prokhorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No 1, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua